



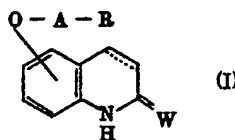
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

BEST AVAILABLE COPY

<p>(51) 国際特許分類 5 C07D 215/22, 215/36, 401/12 C07D 407/12, 409/12, 417/12 A61K 31/47, 31/495, 31/535</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO 93/04042</p> <p>(43) 国際公開日 1993年3月4日(04.03.1993)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01041</p> <p>(22) 国際出願日 1992年8月18日(18. 08. 92)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平3/211268 1991年8月23日(23. 08. 91) JP</p> <p>(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 大塚製薬株式会社 (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JF) 〒101 東京都千代田区神田司町二丁目9番地 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 佐藤誠司(SATO, Seiji)(JP/JF) 〒771-02 徳島県板野郡松茂町笹木野字八上57-1 ハイッ伊達娘 Tokushima, (JP) 湯川浩孝(YUKAWA, Hirotaka)(JP/JF) 齋藤幹奈(SAITO, Masahiro)(JP/JF) 〒771-01 徳島県徳島市川内町加賀須野463番地の10 Tokushima, (JP) 木原義人(KIHARA, Yoshito)(JP/JF) 〒772 徳島県鳴門市撫養町立岩字五枚189番地5号 ヴィラセゾン206 Tokushima, (JP) 古賀信幸(KOGA, Nobuyuki)(JP/JF) 〒770 徳島県徳島市南蔵本町1丁目16-7 Tokushima, (JP)</p>	<p>西 孝夫(NISHI, Takao)(JP/JF) 〒771-02 徳島県板野郡北島町太郎八須字外開2番地の28 Tokushima, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 浅村 皓, 外(ASAMURA, Kiyoshi et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手ビル331 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AT(欧州特許), AU, BE(欧州特許), CA, CH(欧州特許), DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FR(欧州特許), GB(欧州特許), GR(欧州特許), IE(欧州特許), IT(欧州特許), KR, LU(欧州特許), MC(欧州特許), NL(欧州特許), SE(欧州特許), US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title : CARBOSTYRIL DERIVATIVE AND PLATELET AGGLUTINATION INHIBITOR

(54) 発明の名称 カルボステリル誘導体及び血小板凝集抑制剤

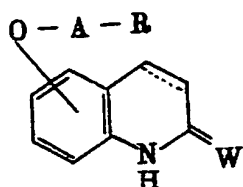


(57) Abstract

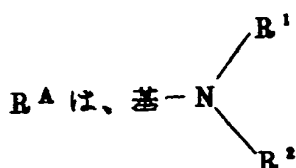
A carbostyryl derivative represented by general formula (I), useful as a platelet agglutination inhibitor, wherein A represents lower alkylene; RA represents -NR¹R², wherein R¹ represents lower alkyl substituted with lower alkoxy carbonyl and R² represents hydrogen, cycloalkyl-substituted lower alkyl, etc.; W represents oxygen or sulfur; and a carbon-to-carbon bond between the positions 3 and 4 of the carbostyryl skeleton represents either a single or a double bond.

(57) 要約

本発明によれば、一般式



(式中、Aは低級アルキレン基



(式中、 R^1 は低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基など、 R^2 は、水素原子；シクロアルキル低級アルキル基などを示す。)

Wは、酸素原子又は硫黄原子、カルボスチリル骨格の3、4位の炭素原子間の結合は一重結合または二重結合を示す。]

本発明のカルボスチリル誘導体は、血小板凝集抑制剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FI	フィンランド	MR	モーリタニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	MW	マラウイ
BB	バルバドス	GA	ガボン	NL	オランダ
BE	ベルギー	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	NZ	ニュージーランド
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	PT	ポルトガル
BR	ブラジル	IE	アイルランド	RO	ルーマニア
CA	カナダ	IT	イタリア	RU	ロシア連邦
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SD	スーダン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CH	スイス	KR	大韓民国	SK	スロヴァキア共和国
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	SN	セネガル
CM	カメルーン	LK	スリランカ	SU	ソヴィエト連邦
CS	チェコスロヴァキア	LU	ルクセンブルグ	TD	チャード
CZ	チェコ共和国	MC	モナコ	TG	トーゴ
DE	ドイツ	MG	マダガスカル	UA	ウクライナ
DK	デンマーク	ML	マリ	US	米国
ES	スペイン	MN	モンゴル		

明 細 書

カルボスチリル誘導体及び血小板凝集抑制剤

5 産業上の利用分野

本発明はカルボスチリル誘導体及び、これを有効成分として含有する血小板凝集抑制剤に関するものである。

背景技術

- 10 本発明のカルボスチリル誘導体に類似する化学構造式を有する化合物が下記の先行技術文献（特許）中に開示されている。

本出願人と同一出願人が関連するもの：

- U . S . P a t e n t s N o s . 4 0 7 0 4 7 0 ,
15 4 2 1 6 2 2 0 , 4 3 1 3 9 4 7 , 4 2 9 8 7 3 9 ,
4 2 7 7 4 7 9 , 4 4 3 5 4 0 4 , 5 0 0 8 2 7 4 及び
5 0 5 3 5 1 4 ; E P - A - 8 9 1 0 9 1 9 ; 特開昭
5 0 - 8 2 2 1 8 , 5 0 - 1 0 6 9 7 7 ,
5 0 - 1 4 2 5 7 6 , 5 0 - 1 5 1 8 8 1 ,
20 5 4 - 3 0 1 8 0 , 5 4 - 3 0 1 8 3 ,
5 4 - 3 0 1 8 4 , 5 5 - 7 9 3 7 1 , 5 7 - 9 7 8 0 ,
5 7 - 1 4 5 7 4 , 5 7 - 9 3 9 6 2 ,
5 7 - 1 5 9 7 7 8 , 5 8 - 5 9 9 8 0 ,
5 6 - 8 3 1 9 , 5 7 - 8 0 3 2 2 ,
25 5 2 - 1 0 8 9 8 0 及び 6 3 - 2 9 0 8 2 1 。

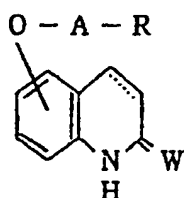
本出願人以外の出願人が関連するもの：

特開昭 56-16470 (U. S. Patent
No. 4329347), 特開昭 56-36452、特
開昭 59-31753 (EP-A-96006A),
5 U. S. Patent No. 3994900, BE-
A-859415 及び EP-A-71150 (特開昭
58-24559)。

これらの先行技術文献（特許）に開示されているカル
ボスチリル化合物の化学構造式は本発明のカルボスチリ
10 ル誘導体の化学構造式に類似しているが、側鎖の構造式
は本発明のものとは異なっている。さらに、これらの先
行技術文献に開示されているカルボスチリル化合物には、
本発明の場合のように血小板凝集抑制作用を有するもの
もあるが、抗血栓作用、抗ヒスタミン作用、抗不整脈作
15 用、強心作用あるいは α -および β -アドレナリン遮断
作用など、異なる薬理作用を示すものもある、

【発明の開示】

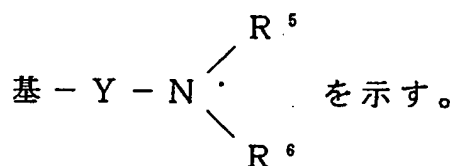
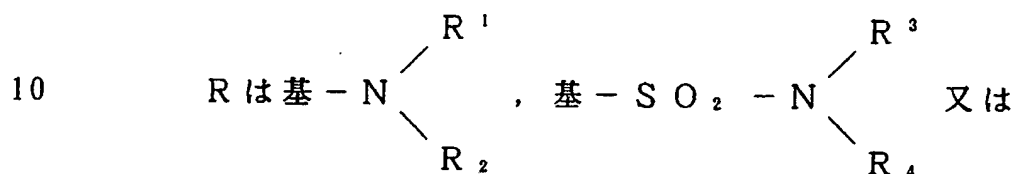
本発明のカルボスチリル誘導体は、下記一般式（1）
20 で表わされる。



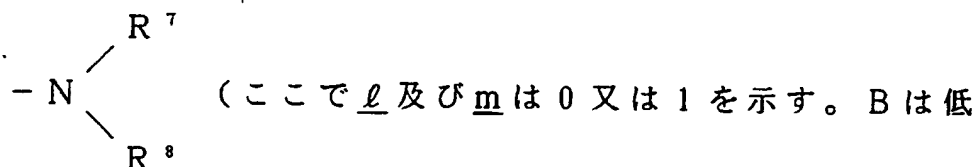
(1)

5

{式中 A は低級アルキレン基を示す。



15 [式中、R¹ は基 - (CO) \parallel - B - (CO) \parallel]



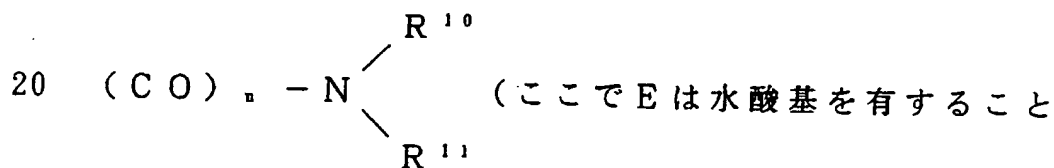
級アルキレン基を示す。R⁷ 及び R⁸ は、同一又は異な
 20 って、水素原子、水酸基を有することのある低級アルキ
 ル基、又は低級アルカノイル基を示す。また R⁷ 及び
 R⁸ は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子、酸
 素原子もしくは硫黄原子を介し又は介することなく互い
 に結合して 5 又は 6 員の飽和の複素環を形成してもよい。
 25 該複素環には、水酸基、低級アルコキシ低級アルコキシ

基又は水酸基を有することのある低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、オキシ基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基なる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよい。また該複素環には低級アルキレンジオキシ基が置換していてもよい。)；低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基；カルボキシ基置換低級アルキル基；置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基置換低級アルキル基；水酸基を有する低級アルキル基；イミダゾリル置換低級アルキル基；ピリジル置換低級アルキル基；ピロリジン環上に置換基して低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基及び水酸基なる群から選ばれた基を1～3個有することのあるピロリジニル低級アルキル基；又は基 $-SO_2-D-$ R^9 (Dは低級アルキレン基を示す。 R^9 は、ハロゲン原子或いは窒素原子を1～3個有する5又は6員の飽和又は不飽和の複素環残基を示す。該複素環上には置換基として水酸基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、或いは低級アルコキシ低級アルコキシ基又は水酸基を有することのある低級アルキル基を有していてもよい。)を示す。

R^2 は、水素原子；シクロアルキル低級アルキル基；シクロアルキル基；フェニル基；フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、カル

ボキシ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を
 1 ～ 3 個有することのあるフェニル低級アルキル基；ピ
 リジル置換低級アルキル基；チエニル置換低級アルキル
 基；シクロアルキルカルボニル基；ベンゾイル基；テト
 5 ラヒドロピラニル置換低級アルキル基；フェニル低級ア
 ルキルスルホニル基；フェニルスルホニル基；又はシク
 ロアルキル低級アルキルスルホニル基を示す。R¹ と
 R² は、これらが結合する窒素原子と共にピロリジニル
 基を形成してもよい。該ピロリジニル基上には水酸基、
 10 低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級
 アルコキシ基又は水酸基を有することのある低級アルキ
 ル基、低級アルコキシカルボニル基、ピペリジニルカル
 ボニル基、及び置換基としてシクロアルキル低級アルキ
 ル基を有することのあるアミノカルボニル基なる群より
 15 選ばれた基が 1 ～ 2 個置換しているものとする。

R³ は、水素原子、水酸基を有することのある低級ア
 ルキル基；カルボキシ置換低級アルキル基；低級アルコ
 キシカルボニル基置換低級アルキル基；基 - E -



のある低級アルキレン基を示す。n は 0 又は 1 を示す。
 R¹⁰ 及び R¹¹ は、同一又は異なって、水素原子；水酸基
 を有することのある低級アルキル基；又は低級アルカノ
 25 イル基を示す。また R¹⁰ 及び R¹¹ は、これらが結合する

窒素原子と共に窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を
 介し又は介することなく 5 又は 6 員の飽和の複素環を形
 成してもよい。該複素環上には、水酸基；オキシ基；低
 級アルコキシ低級アルコキシ基；低級アルコキシ低級ア
 5 ルコキシ基又は水酸基を有することのある低級アルキル
 基；及び置換基として低級アルキル基を有することのある
 アミノ基なる群から選ばれた基が 1～3 個置換してい
 てもよい。また該複素環上には、低級アルキレンジオキ
 シ基が置換していてもよい。）；又はピロリジ環上に置
 10 換基として低級アルキル基、低級アルコキシ低級アル
 コキシ基及び水酸基なる群から選ばれた基を 1～3 個有
 することのあるピロリジニル低級アルキル基を示す。

R^4 は、水素原子；シクロアルキル基；シクロアルキ
 ル低級アルキル基；フェニル環上に置換基としてハロゲ
 15 ン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基なる群よ
 り選ばれた基を 1～3 個有することのあるフェニル低級
 アルキル基；フェニル基；チエニル置換低級アルキル
 基；ピリジル置換低級アルキル基；イミダゾリル置換低
 級アルキル基；又はテトラヒドロピラニル置換低級アル
 20 キル基を示す。

Y は、基 $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-$ 、基 $-\text{NH}-\overset{\text{S}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-$ 、又は基
 $-\overset{\text{S}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-$ を示す。

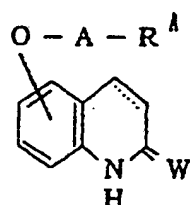
25 R^5 及び R^6 は、同一又は異なって、水素原子；低級

アルキル基；シクロアルキル基；シクロアルキル低級アルキル基；又はピペリジニル環上に置換基として低級アルコキシ低級アルコキシ基又は水酸基を有することのあるピペリジニル低級アルキル基を示す。}。

- 5 Wは、酸素原子又は硫黄原子を示す。カルボスチリル骨格の3，4位の炭素間結合は一重結合又は二重結合を示す。}。

上記一般式(1)で表わされるカルボスチリル誘導体のうち、下記一般式(1A)で表わされる化合物は文献
10 未記載の新規化合物である。

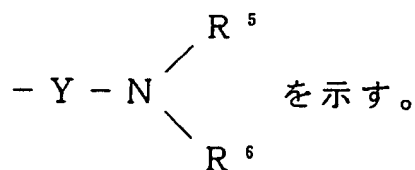
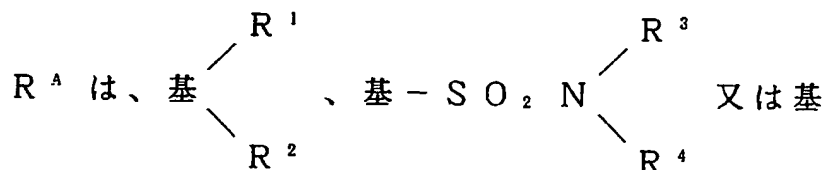
15



(1A)

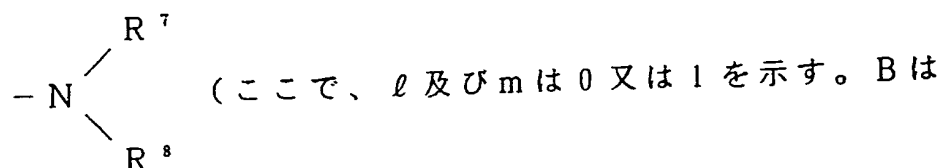
{式中Aは低級アルキレン基を示す。

20



25

[式中、 R^1 は基 $-(CO)_l-B-(CO)_m$



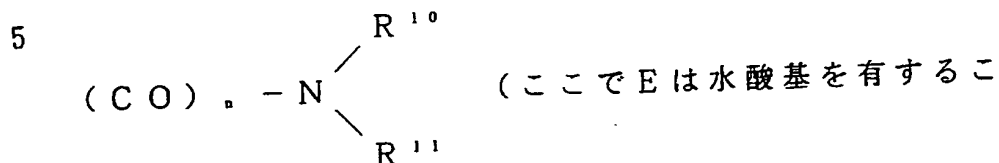
- 5 低級アルキレン基を示す。 R^7 及び R^8 は、同一又は異なって、水素原子、水酸基を有することのある低級アルキル基、又は低級アルカノイル基を示す。また R^7 及び R^8 は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介し又は介することなく互いに結合して 5 又は 6 員の飽和の複素環を形成してもよい。
- 10 該複素環には、水酸基、低級アルコキシ低級アルコキシ基又は水酸基を有することのある低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、オキシ基及び置換基
- 15 として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基なる群から選ばれた基が 1～3 個置換していてもよい。また該複素環には低アルキレンジオキシ基が置換していてもよい。) ; 低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基 ; カルボキシ基置換低級アルキル基 ; 置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基置換低級アルキル基 ; 水酸基を有する低級アルキル基 ; イミダゾリル置換低級アルキル基 ; ピリジル置換低級アルキル基 ; ピロリジン環上に置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基及び水
- 20 25 酸基なる群から選ばれた基を 1～3 個有することのある

ピロリジニル低級アルキル基；又は基 $-SO_2-D-$
R⁹（ここでDは低級アルキレン基を示す。R⁹は、ハ
ロゲン原子或いは窒素原子を1～3個有する5又は6員
の飽和又は不飽和の複素環残基を示す。該複素環上には
5 置換基として水酸基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、
低級アルコキシカルボニル基、或いは低級アルコキシ低
級アルコキシ基又は水酸基を有することのある低級アル
キル基を有していてもよい。）を示す。

R²は、水素原子；シクロアルキル低級アルキル基；
10 シクロアルキル基；フェニル基；フェニル環上に置換基
としてハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、カル
ボキシ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を
1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基；ピ
リジル置換低級アルキル基；チエニル置換低級アルキル
15 基；シクロアルキルカルボニル基；ベンゾイル基；テト
ラヒドロピラニル置換低級アルキル基；フェニル低級ア
ルキルスルホニル基；フェニルスルホニル基；又はシク
ロアルキル低級アルキルスルホニル基を示す。R¹と
R²は、これらが結合する窒素原子と共にピロリジニル
20 基を形成してもよい。該ピロリジニル基上には水酸基、
低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級
アルコキシ基又は水酸基を有する低級アルキル基、低級
アルコキシカルボニル基、ピペリジニルカルボニル基、
及び置換基としてシクロアルキル低級アルキル基を有す
25 ることのあるアミノカルボニル基なる群より選ばれた基

が 1 ～ 2 個置換しているものとする。

R^3 は、水素原子、水酸基を有することのある低級アルキル基；カルボキシ置換低級アルキル基；低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基；基 - E -



R^{10} 及び R^{11} は、同一又は異なって、水素原子；水酸基
 10 を有することのある低級アルキル基；又は低級アルカノイル基を示す。また R^{10} 及び R^{11} は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介し又は介することなく 5 又は 6 員の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、水酸基；オキソ基；低
 15 級アルコキシ低級アルコキシ基；低級アルコキシ低級アルコキシ基又は水酸基を有することのある低級アルキル基；及び置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基なる群から選ばれた基が 1 ～ 3 個置換していてもよい。また該複素環上には、低級アルキレンジオキ
 20 シ基が置換していてもよい。)；又はピロリジン環上に置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基及び水酸基なる群から選ばれた基を 1 ～ 3 個有することのあるピロリジニル低級アルキル基を示す。

R^4 は、水素原子；シクロアルキル基；シクロアルキ
 25 ル低級アルキル基；フェニル環上に置換基としてハロゲ

ン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基；フェニル基；チエニル置換低級アルキル基；ピリジル置換低級アルキル基；イミダゾリル置換低級アルキル基；又はテトラヒドロピラニル置換低級アルキル基を示す。

Yは、基 —NH—C(=O)— 、基 —NH—C(=S)— 、又は基

—C(=S)— を示す。

10

R⁵ 及び R⁶ は、同一又は異なって、水素原子；低級アルキル基；シクロアルキル基；シクロアルキル低級アルキル基；又はピペリジニル環上に置換基として低級アルコキシ低級アルコキシ基又は水酸基を有することのあるピペリジニル低級アルキル基を示す。〕。

15

Wは、酸素原子又は硫黄原子を示す。

カルボスチリル骨格の3，4位の炭素間結合は一重結合又は二重結合を示す。

但しWが酸素原子でR¹が水酸基を有する低級アルキル基を示すとき、R²は、水素原子、シクロアルキル基又はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基及びハロゲン原子なる群から選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基であってはない。
またR¹とR²とがピロリジニル基を形成する時、該ピロリジニル基は水酸基又は水酸基を有する低級アルキル

20
25

基が1個置換したピロリジニル基でないものとする。}。

本発明者らの研究によれば、上記一般式(1)で表わされるカルボスチリル誘導体又はその塩は、優れた血小板凝集抑制作用、ホスホジエステラーゼ阻害作用、心収縮力増強作用(陽性変力作用)、抗潰瘍作用、消炎作用、5 脳及び末梢血流増加作用、血小板塊解離作用、スロンボキサンA₂拮抗作用等を有している。本発明の化合物の特徴は、上記作用の持続時間が長い上に、低毒性であり(殊に心血管肥厚、心筋障害等の心臓に対する毒性は弱い)、心拍数増加作用、血圧降下作用等の循環作用も非常に弱いものである。また本発明の化合物は、腸管での吸収がよく血中へ移行し易いという利点をも有している。従って本発明の化合物は、脳卒中、脳梗塞、心筋梗塞等の血栓症の予防及び治療剤、末梢循環改善剤、脳循環改15 善剤、消炎剤、抗喘息剤、糖尿病合併症(神経症、腎症等)の予防及び治療剤、強心剤及びホスホジエステラーゼ阻害剤として最適に使用され得る。

更に本発明の化合物は、血小板粘着抑制作用を有し、例えば動脈硬化症、虚血性心疾患、慢性動脈閉塞症、急性又は慢性の腎炎等の治療及び予防薬経皮的冠状動脈拡張術(PTCA)等の血管手術後管理、ステントの血管内留置による冠状動脈再閉塞の予防及び治療薬として、20 或いは人工透析時や人工臓器埋め込み時等に使用し得る。

上記一般式(1)において示される各基は、各々次の通りである。

25

低級アルキレン基としては、例えばメチレン、エチレン、メチルメチレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、2-エチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキレン基を挙げることができる。

低級アルコキシ低級アルコキシ基又は水酸基を有することのある低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、メトキシメトキシメチル、2-メトキシメトキシエチル、3-メトキシメトキシプロピル、2, 3-ジメトキシメトキシプロピル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、2-ヒドロキシペンチル、3-ヒドロキシペンチル、4-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、2-ヒドロキシヘキシル、3-ヒドロキシヘキシル、4-ヒドロキシヘキシル、1-メチル-2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、1, 2-ジヒドロキシエチル、2, 2-ジヒドロキシエチル、1, 3-ジヒドロキシプロピル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、1, 2, 3-トリヒドロキシプロピル、1, 4-ジヒドロキシブチル、2, 4-ジヒドロキシブチル、3, 4-ジヒドロキシブチル、1, 2-ジヒドロキシブチル、2,

3-ジヒドロキシブチル、1, 3-ヒドロキシブチル、
2, 2-ジヒドロキシブチル、1, 2, 3-トリヒドロ
キシブチル、2, 3, 4-トリヒドロキシブチル、2,
3-ジヒドロキシペンチル、3, 4-ジヒドロキシペン
5 チル、3, 5-ジヒドロキシペンチル、2, 3, 4-ト
リヒドロキシペンチル、3, 4, 5-トリヒドロキシペ
ンチル、2, 4, 5-トリヒドロキシペンチル、2, 3
-ジヒドロキシヘキシル、2, 5-ジヒドロキシヘキシ
ル、2, 6-ジヒドロキシヘキシル、3, 4-ジヒドロ
10 キシヘキシル、4, 5-ジヒドロキシヘキシル、4, 6
-ジヒドロキシヘキシル、5, 6-ジヒドロキシヘキシ
ル、2, 3, 4-トリヒドロキシヘキシル、3, 4, 5
-トリヒドロキシヘキシル、4, 5, 6-トリヒドロキ
シヘキシル基等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖
15 もしくは分枝鎖状アルコキシ基であるアルコシアルコ
キシ基又は水酸基を1~3個有することのある炭素数1
~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

低級アルカノイル基としては、例えばホルミル、アセ
チル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタ
20 ノイル、tert-ブチルカルボニル、ヘキサノイル基
等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基を
挙げることができる。

置換基として低級アルキル基を有することのあるアミ
ノ基としては、例えばアミノ、メチルアミノ、エチルア
25 ミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルア

ミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、N-エチル-N-プロピルアミノ、N-メチル-N-ブチルアミノ、N-メチル-N-ヘキシルアミノ基等の置換基として炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1～2個有することのあるアミノ基を挙げることができる。

置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基としては、例えばアミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、tert-ブチルアミノカルボニル、ペンチルアミノカルボニル、ヘキシルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル、ジブチルアミノカルボニル、ジペンチルアミノカルボニル、ジヘキシルアミノカルボニル、N-メチル-N-エチルアミノカルボニル、N-エチル-N-プロピルアミノカルボニル、N-メチル-N-ブチルアミノカルボニル、N-メチル-N-ヘキシルアミノカルボニル基等の置換基として炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1～2個有することのあるアミノカルボニル基を挙げることができる。

25 低級アルキレンジオキシ基としては、例えばメチレン

ジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ、テトラメチレンジオキシ基等の炭素数 1～4 の直鎖又は分枝鎖状アルキレンジオキシ基を挙げることができる。

低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基としては、例えばメトキシカルボニルメチル、3-メトキシカルボニルプロピル、4-エトキシカルボニルブチル、6-プロポキシカルボニルヘキシル、5-イソプロポキシカルボニルペンチル、1, 1-ジメチル-2-ブトキシカルボニルエチル、2-メチル-tert-ブトキシカルボニルプロピル、2-ペンチルオキシカルボニルエチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル基等のアルキル部分が炭素数 1～6 の直鎖又は分子鎖状アルキル基である炭素数 1～6 の直鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニルアルキル基を挙げることができる。

15. カルボキシ低級アルキル基としては、カルボキシメチル、2-カルボキシエチル、1-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチル、1, 1-ジメチル-2-カルボキシエチル、5-カルボキシペンチル、6-カルボキシヘキシル、2-メチル-3-カルボキシプロピル基等のアルキル部分の炭素数が 1～6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるカルボキシアルキル基を例示できる。

置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基置換低級アルキル基としては、アミノカルボニルメチル、1-アミノカルボニルエチル、2-ア

- ミノカルボニルエチル、3-アミノカルボニルプロピル、
4-アミノカルボニルブチル、5-アミノカルボニルペンチル、6-アミノカルボニルヘキシル、1, 1-ジメチル-2-アミノカルボニルエチル、2-メチル-3-
5 アミノカルボニルプロピル、メチルアミノカルボニルメチル、エチルアミノカルボニルメチル、プロピルアミノカルボニルメチル、イソプロピルアミノカルボニルメチル、ブチルアミノカルボニルメチル、tert-ブチルアミノカルボニルメチル、ペンチルアミノカルボニルメチル、ヘキシルアミノカルボニルメチル、ジメチルアミ
10 ノカルボニルメチル、ジエチルアミノカルボニルメチル、ジプロピルアミノカルボニルメチル、ジブチルアミノカルボニルメチル、ジペンチルアミノカルボニルメチル、ジヘキシルアミノカルボニルメチル、N-メチル-N-
15 エチルアミノカルボニルメチル、N-エチル-N-プロピルアミノカルボニルメチル、N-メチル-N-ブチルアミノカルボニルメチル、N-メチル-N-ヘキシルアミノカルボニルメチル、2-メチルアミノカルボニルエチル、1-エチルアミノカルボニルエチル、3-プロピ
20 ルアミノカルボニルプロピル、4-ブチルアミノカルボニルブチル、1, 1-ジメチル-2-ペンチルアミノカルボニルエチル、5-ヘキシルアミノカルボニルペンチル、6-ジメチルアミノカルボニルヘキシル、2-ジエチルアミノカルボニルエチル、1-(N-メチル-N-
25 ヘキシルアミノ)カルボニルエチル、3-ジヘキシルア

ミノカルボニルプロピル、4-ジブチルアミノカルボニルブチル、2-(N-メチル-N-ペンチルアミノ)カルボニルエチル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~2個有することのあるアミノカルボニル基を置換基として有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を挙げることができる。

水酸基を有する低級アルキル基としては、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、2-ヒドロキシペンチル、3-ヒドロキシペンチル、4-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、2-ヒドロキシヘキシル、3-ヒドロキシヘキシル、4-ヒドロキシヘキシル、1-メチル-2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、1, 2-ジヒドロキシエチル、2, 2-ジヒドロキシエチル、1, 3-ジヒドロキシプロピル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、1, 2, 3-トリヒドロキシプロピル、1, 4-ジヒドロキシブチル、2, 4-ジヒドロキシブチル、3, 4-ジヒドロキシブチル、1, 2-ジヒドロキシブチル、2, 3-ジヒドロキシブチル、1, 3-ジヒドロキシブチル、2, 2-ジヒドロキシブチル、1, 2, 3-トリヒドロキシブチル、2, 3, 4-トリヒドロキシブチル、2, 3-ジヒドロキシペンチル、3, 4-ジヒドロキシペンチル、3, 5-ジヒドロキシペンチル、2, 3, 4

- ートリヒドロキシペンチル、3, 4, 5-トリヒドロキシ
 シペンチル、2, 4, 5-トリヒドロキシペンチル、2,
 3-ジヒドロキシヘキシル、2, 5-ジヒドロキシヘキ
 シル、2, 6-ジヒドロキシヘキシル、3, 4-ジヒド
 5 ロキシヘキシル、4, 5-ジヒドロキシヘキシル、4,
 6-ジヒドロキシヘキシル、5, 6-ジヒドロキシヘキ
 シル、2, 3, 4-トリヒドロキシヘキシル、3, 4,
 5-トリヒドロキシヘキシル、4, 5, 6-トリヒドロ
 キシヘキシル基等の水酸基を1~3個有する炭素数1~
 10 6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

- イミダゾリル置換低級アルキル基としては、例えば
 (2-イミダゾリル)メチル、2-(1-イミダゾリ
 ル)エチル、1-(4-イミダゾリル)エチル、3-
 (5-イミダゾリル)プロピル、4-(2-イミダゾリ
 15 ル)ブチル、1, 1-ジメチル-2-(4-イミダゾリ
 ル)エチル、5-(1-イミダゾリル)ペンチル、6-
 (5-イミダゾリル)ヘキシル、2-メチル-3-(1
 -イミダゾリル)プロピル基等のアルキル部分が炭素数
 1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるイミダゾリ
 20 ルアルキル基を挙げることができる。

- ピリジル置換低級アルキル基としては、(2-ピリジ
 ル)メチル、2-(3-ピリジル)エチル、1-(4-
 ピリジル)エチル、3-(4-ピリジル)プロピル、4
 -(2-ピリジル)ブチル、1, 1-ジメチル-2-
 25 (3-ピリジル)エチル、5-(4-ピリジル)ペンチ

ル、6-(2-ピリジル)ヘキシル、2-メチル-3-(3-ピリジル)プロピル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるピリジル置換アルキル基を例示できる。

- 5 ピロリジン環上に置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基及び水酸基なる群から選ばれた基を1~3個有することのあるピロリジニル低級アルキル基としては、(2-ピロリジニル)メチル、2-(3-ピロリジニル)エチル、1-(2-ピロリジニル)エチル、3-(2-ピロリジニル)プロピル、4-(3-ピロリジニル)ブチル、5-(3-ピロリジニル)ペンチル、6-(2-ピロリジニル)ヘキシル、(3-メトキシメトキシ-1-エトキシ-2-ピロリジニル)メチル、(1, 3-ジメチル-4-エトキシメトキシ-2-ピロリジニル)メチル、2-(3-プロポキシメトキシ-1-ピロリジニル)エチル、1, 1-ジメチル-2-(2-ピロリジニル)エチル、2-メチル-3-(3-ピロリジニル)プロピル、(1-エチル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニル)メチル、2-(1-メチル-3-ピロリジニル)エチル、1-(1-プロピル-2-ピロリジニル)エチル、3-(1-ブチル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニル)プロピル、4-(1-ペンチル-3, 4-ジヒドロキシ-3-ピロリジニル)ブチル、5-(1-ヘキシル-3-ピロリジニル)ペンチル、6-(1-メチル-2-ピロリジニル)ヘキ
- 10
- 15
- 20
- 25

シル、(1, 3-ジメチル-4-ヒドロキシ-2-ピロリジニル)メチル、2-(3-ヒドロキシ-2-ピロリジニル)エチル、(4-ヒドロキシ-2-ピロリジニル)メチル、3-(5-ヒドロキシ-2-ピロリジニル)プロピル基等のピロリジン環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基及び水酸基なる群から選ばれた基を1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるピロリジニルアルキル基を例示できる。

10 低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるアルコキシカルボニル基を挙げることができる。

シクロアルキル低級アルキル基としては、例えばシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロブチルエチル、3-シクロペンチルプロピル、4-シクロヘキシルブチル、5-シクロヘプチルペンチル、6-シクロオクチルヘキシル、2-メチル-3-シクロヘキシルプロピル、2-シクロヘキシルエチル、1-シクロヘキシルエチル基等のアルキル部分が炭素数1

～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基である炭素数3～8のシクロアルキルアルキル基を挙げることができる。

シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプ
5 チル、シクロオクチル、シクロノナニル、シクロデカニル等の炭素数3～8のシクロアルキル基を挙げることができる。

低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エト
キシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、
10 t e r t -ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ
基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を
例示できる。

低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、
プロピル、イソプロピル、ブチル、t e r t -ブチル、
15 ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝
鎖状アルキル基を挙げることができる。

フェニル環上に置換基として、ハロゲン原子、低級ア
ルキル基、シアノ基、カルボキシ基及び低級アルコキシ
基なる群より選ばれた基を1～3個有することのあるフ
20 ェニル低級アルキル基としては、例えばベンジル、2-
フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプ
ロピル、4-フェニルブチル、1, 1-ジメチル-2-
フェニルエチル、5-フェニルペンチル、6-フェニル
ヘキシル、2-メチル-3-フェニルプロピル、2-ク
25 ロロベンジル、2-(3-クロロフェニル)エチル、1

- (4-クロロフェニル) エチル、3- (2-フルオロフェニル) プロピル、4- (3-フルオロフェニル) ブチル、1, 1-ジメチル-2- (4-フルオロフェニル) エチル、5- (2-ブロモフェニル) ペンチル、6
- 5 — (3-ブロモフェニル) ヘキシル、2-メチル-3- (4-ブロモフェニル) プロピル、4-フルオロベンジル、3-ヨードベンジル、2- (4-ヨードフェニル) エチル、1- (3, 5-ジクロロフェニル) エチル、3, 4-ジクロロベンジル、2- (3, 4-ジクロロフェニル) エチル、3- (2, 6-ジクロロフェニル) プロピル、4- (3, 4-ジクロロフェニル) ブチル、1, 1-ジメチル-2- (3, 4-ジフルオロフェニル) エチル、5- (3, 5-ジブロムフェニル) ペンチル、6- (3, 4, 5-トリクロロフェニル) ヘキシル、4-メ
- 15 チルベンジル、2- (2-メチルフェニル) エチル、1- (3-メチルフェニル) エチル、3- (3-エチルフェニル) プロピル、4- (2-エチルフェニル) ブチル、5- (4-エチルフェニル) ペンチル、6- (3-イソプロピルフェニル) ヘキシル、2-メチル-3- (4-ヘキシルフェニル) プロピル、2- (3, 4-ジメチルフェニル) エチル、2- (2, 5-ジメチルフェニル) エチル、2- (3, 4, 5-トリメチルフェニル) エチル、4-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、3, 4, 5-トリメトキシベンジル、1- (3-メ
- 20 トキシフェニル) エチル、2- (2-メトキシフェニ
- 25

- ル) エチル、3 - (2 - エトキシフェニル) プロピル、
4 - (4 - エトキシフェニル) ブチル、5 - (3 - エト
キシフェニル) ペンチル、6 - (4 - イソプロポキシフ
ェニル) ヘキシル、1, 1 - ジメチル - 2 - (4 - ヘキ
5 シルオキシフェニル) エチル、2 - メチル - 3 - (3,
4 - ジメトキシフェニル) プロピル、2 - (3, 4 - ジ
メトキシフェニル) エチル、2 - (3, 4 - ジエトキシ
フェニル) エチル、2 - (3, 4, 5 - トリメトキシフ
ェニル) エチル、1 - (2, 5 - ジメトキシフェニル)
10 エチル、(2 - クロロ - 4 - メトキシ) ベンジル、4 -
シアノベンジル、1 - (3 - シアノフェニル) エチル、
1 - (2 - シアノフェニル) プロピル、1 - (2, 3 -
ジシアノフェニル) ブチル、1 - (2, 3, 4 - トリシ
アノフェニル) ペンチル、1 - (2, 4 - ジシアノフェ
15 ニル) ヘキシル、4 - カルボキシベンジル、1 - (3 -
カルボキシフェニル) エチル、1 - (2 - カルボキシフ
ェニル) プロピル、1 - (2, 4 - ジカルボキシフェニ
ル) ブチル、1 - (2, 4, 6 - トリカルボキシフェニ
ル) ペンチル、1 - (2 - クロロ - 4 - カルボキシフェ
20 ニル) ヘキシル、(3 - メチル - 4 - シアノ) ベンジル
基等のフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、炭素
数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、カルボキシ基、
シアノ基及び炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アルコキ
シ基なる群より選ばれた基を 1 ~ 3 個有することのある
25 アルキル部分の炭素数が 1 ~ 6 の直鎖又は分枝鎖状アル

キル基であるフェニルアルキル基を例示できる。

チエニル置換低級アルキル基としては、例えば（２－チエニル）メチル、２－（３－チエニル）エチル、１－（２－チエニル）エチル、３－（２－チエニル）プロピル、４－（３－チエニル）ブチル、１，１－ジメチル－２－（２－チエニル）エチル、５－（３－チエニル）ペンチル、６－（２－チエニル）ヘキシル、２－メチル－３－（３－チエニル）プロピル基等のアルキル部分の炭素数が１～６の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるチエニル置換アルキル基を挙げることができる。

シクロアルキルカルボニル基としては、例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘプチルカルボニル、シクロオクチルカルボニル、シクロノナニルカルボニル、シクロデカニルカルボニル基等の炭素数３～８のシクロアルキルカルボニル基を例示できる。

テトラヒドロピラニル置換低級アルキル基としては、（２－テトラヒドロピラニル）メチル、（３－テトラヒドロピラニル）メチル、（４－テトラヒドロピラニル）メチル、２－（２－テトラヒドロピラニル）エチル、２－（３－テトラヒドロピラニル）エチル、２－（４－テトラヒドロピラニル）エチル、１－（２－テトラヒドロピラニル）エチル、１－（３－テトラヒドロピラニル）エチル、１－（４－テトラヒドロピラニル）エチル、３

- (2-テトラヒドロピラニル) プロピル、3- (3-
テトラヒドロピラニル) プロピル、3- (4-テトラヒ
ドロピラニル) プロピル、4- (2-テトラヒドロピラ
ニル) ブチル、4- (3-テトラヒドロピラニル) ブチ
5 ル、4- (4-テトラヒドロピラニル) ブチル、1, 1
-ジメチル-2- (2-テトラヒドロピラニル) エチル、
1, 1-ジメチル-2- (3-テトラヒドロピラニル)
エチル、1, 1-ジメチル-2- (4-テトラヒドロピ
ラニル) エチル、5- (2-テトラヒドロピラニル) ペ
10 ンチル、5- (3-テトラヒドロピラニル) ペンチル、
5- (4-テトラヒドロピラニル) ペンチル、6- (2-
テトラヒドロピラニル) ヘキシル、6- (3-テトラ
ヒドロピラニル) ヘキシル、6- (4-テトラヒドロピ
ラニル) ヘキシル、2-メチル-3- (2-テトラヒド
15 ロピラニル) プロピル、2-メチル-3- (3-テトラ
ヒドロピラニル) プロピル、2-メチル-3- (4-テ
トラヒドロピラニル) プロピル等のアルキル部分が炭素
数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるテトラヒ
ドロピラニル置換アルキル基を挙げることができる。
- 20 フェニル低級アルキルスルホニル基としては、例えば
ベンジルスルホニル、2-フェニルエチルスルホニル、
1-フェニルエチルスルホニル、3-フェニルプロピル
スルホニル、4-フェニルブチルスルホニル、1, 1-
ジメチル-2-フェニルエチルスルホニル、5-フェニ
25 ルペンチルスルホニル、6-フェニルヘキシルスルホニ

ル、2-メチル-3-フェニルプロピルスルホニル基等のアルキル部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキルスルホニル基を例示できる。

- 5 シクロアルキル低級アルキルスルホニル基としては、例えばシクロプロピルメチルスルホニル、シクロブチルメチルスルホニル、シクロペンチルメチルスルホニル、シクロヘキシルメチルスルホニル、シクロヘプチルメチルスルホニル、シクロオクチルメチルスルホニル、2-
- 10 シクロプロピルエチルスルホニル、1-シクロブチルエチルスルホニル、3-シクロペンチルプロピルスルホニル、4-シクロヘキシルブチルスルホニル、5-シクロヘプチルペンチルスルホニル、6-シクロオクチルヘキシルスルホニル、2-メチル-3-シクロヘキシルプロ
- 15 ピルスルホニル、2-シクロヘキシルエチルスルホニル、1-シクロヘキシルエチルスルホニル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基である炭素数3~8のシクロアルキルアルキル基を挙げることができる。
- 20 置換基としてシクロアルキル低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基としては、例えばアミノカルボニル、シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、シクロプロピルメチルアミノカルボニル、シクロブチルメチルアミノカルボニル、シクロペンチルメチルアミノ
- 25 カルボニル、シクロヘプチルメチルアミノカルボニル、

シクロオクチルメチルアミノカルボニル、(2-シクロ
プロピルエチル)アミノカルボニル、(1-シクロブチ
ルエチル)アミノカルボニル、(3-シクロペンチルブ
ロピル)アミノカルボニル、(4-シクロヘキシルブチ
5 ル)アミノカルボニル、(5-シクロヘプチルペンチ
ル)アミノカルボニル、(6-シクロオクチルヘキシ
ル)アミノカルボニル、(2-メチル-3-シクロヘキ
シルプロピル)アミノカルボニル、(2-シクロヘキシ
ルエチル)アミノカルボニル、(1-シクロヘキシルエ
10 チル)アミノカルボニル、ジシクロヘキシルメチルアミ
ノカルボニル、N-シクロヘキシルメチル-N-シクロ
ヘプチルメチルアミノカルボニル基等の置換基としてア
ルキル部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキ
ル基である炭素数3~8のシクロアルキルアルキル基を
15 1~2個有することのあるアミノカルボニル基を例示で
きる。

水酸基を有することのある低級アルキレン基としては、
例えば前記低級アルキレン基に加えて、2-ヒドロキシ
トリメチレン、2-ヒドロキシテトラメチレン、2, 3
20 -ジヒドロキシテトラメチレン、3-ヒドロキシペンタ
メチレン、3-ヒドロキシテトラメチレン、5-ヒドロ
キシヘキサメチレン基等の置換基として水酸基を有する
ことのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキレン
基を例示できる。

25 フェニル環状に置換基としてハロゲン原子、低級アル

キル基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を1
～3個有することのあるフェニル低級アルキル基として
は、例えばベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニ
ルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、
5 1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル、5-フェニル
ペンチル、6-フェニルヘキシル、2-メチル-3-フ
ェニルプロピル、2-クロロベンジル、2-(3-クロ
ロフェニル)エチル、1-(4-クロロフェニル)エチ
ル、3-(2-フルオロフェニル)プロピル、4-(3
10 -フルオロフェニル)ブチル、1, 1-ジメチル-2-
(4-フルオロフェニル)エチル、5-(2-ブロモフ
ェニル)ペンチル、6-(3-ブロモフェニル)ヘキシ
ル、2-メチル-3-(4-ブロモフェニル)プロピル、
4-フルオロベンジル、3-ヨードベンジル、2-(4
15 -ヨードフェニル)エチル、1-(3, 5-ジクロロフ
ェニル)エチル、3, 4-ジクロロベンジル、2-(3,
4-ジクロロフェニル)エチル、3-(2, 6-ジクロ
ロフェニル)プロピル、4-(3, 4-ジクロロフェニ
ル)ブチル、1, 1-ジメチル-2-(3, 4-ジフル
20 オロフェニル)エチル、5-(3, 5-ジブロムフェニ
ル)ペンチル、6-(3, 4, 5-トリクロロフェニ
ル)ヘキシル、4-メチルベンジル、2-(2-メチル
フェニル)エチル、1-(3-メチルフェニル)エチル、
3-(3-エチルフェニル)プロピル、4-(2-エチ
25 ルフェニル)ブチル、5-(4-エチルフェニル)ペン

チル、6-(3-イソプロピルフェニル)ヘキシル、2-メチル-3-(4-ヘキシルフェニル)プロピル、2-(3,4-ジメチルフェニル)エチル、2-(2,5-ジメチルフェニル)エチル、2-(3,4,5-トリメチルフェニル)エチル、4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、3,4,5-トリメトキシベンジル、1-(3-メトキシフェニル)エチル、2-(2-メトキシフェニル)エチル、3-(2-エトキシフェニル)プロピル、4-(4-エトキシフェニル)ブチル、5-(3-エトキシフェニル)ペンチル、6-(4-イソプロポキシフェニル)ヘキシル、1,1-ジメチル-2-(4-ヘキシルオキシフェニル)エチル、2-メチル-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル、2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル、2-(3,4-ジエトキシフェニル)エチル、2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチル、1-(2,5-ジメトキシフェニル)エチル、(2-クロロ-4-メトキシ)ベンジル基等のフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基及び炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基なる群より選ばれた基を1~3個有することのあるアルキル部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキル基を例示できる。

ピペリジニル環上に置換基として水酸基又は低級アルコキシ低級アルコキシ基を有することのあるピペリジニ

ル低級アルキル基としては、例えば（４－ヒドロキシ－
１－ピペリジニル）メチル、２－（４－ヒドロキシ－１
－ピペリジニル）エチル、１－（４－ヒドロキシ－１－
ピペリジニル）エチル、３－（４－ヒドロキシ－１－ピ
5 ペリジニル）プロピル、４－（４－ヒドロキシ－１－ピ
ペリジニル）ブチル、５－（４－ヒドロキシ－１－ピペ
リジニル）ペンチル、６－（４－ヒドロキシ－１－ピペ
リジニル）ヘキシル、１，１－ジメチル－２－（３－ヒ
ドロキシ－１－ピペリジニル）エチル、２－メチル－３
10 －（２－ヒドロキシ－１－ピペリジニル）プロピル、２
－（２，４－ジヒドロキシ－１－ピペリジニル）エチル、
３－（２－ヒドロキシ－４－ピペリジニル）プロピル、
（２，４，６－トリヒドロキシ－１－ピペリジニル）メ
チル、１－（２－ヒドロキシ－３－ピペリジニル）エチ
15 ル、４－（３－ヒドロキシ－２－ピペリジニル）ブチル、
５－（３－ヒドロキシ－４－ピペリジニル）ペンチル、
６－（２－ヒドロキシ－３－ピペリジニル）ヘキシル、
２－（４－メトキシメトキシ－１－ピペリジニル）エチ
ル、３－（４－エトキシメトキシ－１－ピペリジニル）
20 プロピル、２－（２，４－ジメトキシメトキシ－１－ピ
ペリジニル）エチル基等のピペリジン環上に置換基とし
て水酸基又はアルコキシ部分の炭素数が１～６の直鎖又
は分枝鎖状アルコキシ基であるアルコキシアルコキシ基
を１～３個有することのある、アルキル部分が炭素数１
25 ～６の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるピペリジニル

アルキル基を挙げることができる。

R⁷ 及び R⁸ 又は R¹⁰ 及び R¹¹ が結合する窒素原子と共に窒素原子、硫黄原子もしくは酸素原子を介し又は介することなく形成される5員又は6員の飽和の複素環基としては、例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、イソチアゾリジニル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1, 2-チアジニル基等を例示できる。

水酸基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、置換基として低級アルコキシ低級アルコキシ基もしくは水酸基を有することのある低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基、オキシ基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基なる群から選ばれた基を1~3個置換した又は低級アルキレンジオキシ基が置換した上記複素環基としては、例えば、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル、4-メチルアミノ-1-ピペリジニル、4, 4-エチレンジオキシ-1-ピペリジニル、3, 4-ジヒドロキシ-1-ピロリジニル、2-メトキシメトキシメチル-1-ピロリジニル、2-メトキシメトキシメチル-4-ヒドロキシ-1-ピロリジニル、5-メトキシメトキシメチル-2-オキシ-1-ピロリジニル、4-(2-メトキシメトキシエチル)-1-ピペラジニル、2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル、2-ジメチルアミノカルボニル-1-ピ

- ロリジニル、2-ヒドロキシメチル-4-ヒドロキシ-
 1-ピロリジニル、1, 1-ジオキソ-3, 4, 5, 6
 -テトラヒドロ-1, 2-チアジン-2-イル、4-
 (2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル、4-ジ
 5 メチルアミノ-1-ピペリジニル、1, 1-ジオキソ-
 2-イソチアゾリジニル、3-ヒドロキシ-1-ピロリ
 ジニル、2-ジメチルアミノ-1-ピロリジニル、4-
 メトキシメトキシ-1-ピペリジニル、4-(2-エト
 キシエトキシ)-1-ピペリジニル、3-プロポキシブ
 10 ロポキシ-1-ピロリジニル、3-(4-ブトキシブ
 トキシ)チオモルホリノ、2-(5-ペンチルオキシペン
 チルオキシ)モルホリノ、3-(6-ヘキシルオキシヘ
 キシルオキシ)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1,
 2-チアジン-2-イル、2-オキソ-5-ヒドロキシ
 15 メチル-1-ピロリジニル、4-メチル-1-ピペラジ
 ニル、2, 4, 6-トリメチル-1-ピペリジニル、3-
 エチル-1-ピロリジニル、3-プロピル-1-ピペ
 ラジニル、3-メチルモルホリノ、5-ブチル-2-チ
 オモルホリノ、2-アミノ-1-ピロリジニル、4-
 20 (N-メチル-N-プロピルアミノ)-1-ピペリジニ
 ル、3-ジブチルアミノ-1-ピペラジニル、3-(N-
 エチル-N-ペンチルアミノ)モルホリノ、2-ジヘ
 キシルアミノチオモルホリノ、3-ジメチルアミノカル
 ボニル-1-ピロリジニル、3-メチルアミノカルボニ
 25 ル-1-ピペリジニル、2-エチルアミノカルボニルモ

- ルホリノ、3-プロピルアミノカルボニル-1-ピペラジニル、3-ブチルアミノカルボニル-2-チオモルホリノ、3-ペンチルアミノカルボニル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1, 2-チアジン-2-イル、3-ヘキシルアミノカルボニル-2-イソチアゾリジニル、3-ジブチルアミノカルボニル-1-ピペラジニル、4-(N-メチル-N-エチルアミノカルボニル)-1-ピペリジニル、4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル、2-オキソ-1-ピペラジニル、3-オキソ-1-ピペラジニル、4, 4-メチレンジオキシ-1-ピペラジニル基等の水酸基、アルコキシ部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるアルコシアルコキシ基、アルコキシ部分の炭素数が1~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基であるアルコシ
- 15 シアルコキシ基又は水酸基を置換基として1~3個有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~2個有することのあるアミノ基、オキソ基及び置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アル
- 20 キル基が1~2個有することのあるアミノカルボニル基なる群から選ばれた基を1~3個置換した又は炭素数1~4の直鎖又は分枝鎖状アルキレンジオキシ基が置換した上記複素環基を例示できる。

- 水酸基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、オキソ基、
- 25 置換基として低級アルコキシ低級アルコキシ基もしくは

水酸基を有することのある低級アルキル基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基なる群から選ばれた基を1～3個置換した又は低級アルキレンジオキシ基が置換した上記複素環基としては、例えば、

- 5 4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル、4-メチルアミノ-1-ピペリジニル、4, 4-エチレンジオキシ-1-ピペリジニル、3, 4-ジヒドロキシ-1-ピロリジニル、2-メトキシメトキシメチル-1-ピロリジニル、2-メトキシメトキシメチル-4-ヒドロキシ-1-ピロリジニル、5
10 トキシメチル-2-オキソ-1-ピロリジニル、4-(2-メトキシメトキシエチル)-1-ピペラジニル、2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル、2-ヒドロキシメチル-4-ヒドロキシ-1-ピロリジニル、1, 1-ジオキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒド
15 ロ-1, 2-チアジン-2-イル、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル、4-ジメチルアミノ-1-ピペリジニル、1, 1-ジオキソ-2-イソチアゾ
リジニル、3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル、2-ジ
20 メチルアミノ-1-ピロリジニル、4-メトキシメトキシ-1-ピペリジニル、4-(2-エトキシエトキシ)-1-ピペリジニル、3-プロポキシプロポキシ-1-ピロリジニル、3-(4-ブトキシブトキシ)チオモル
ホリノ、2-(5-ペンチルオキシペンチルオキシ)モ
25 ルホリノ、3-(6-ヘキシルオキシヘキシルオキシ)

- 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1, 2-チアジン-
 2-イル、2-オキソ-5-ヒドロキシメチル-1-ピ
 ロリジニル、4-メチル-1-ピペラジニル、2, 4,
 6-トリメチル-1-ピペリジニル、3-エチル-1-
 5 ピロリジニル、3-プロピル-1-ピペラジニル、3-
 メチルモルホリノ、5-ブチル-2-チオモルホリノ、
 2-アミノ-1-ピロリジニル、4-(N-メチル-N
 -プロピルアミノ)-1-ピペリジニル、3-ジブチル
 アミノ-1-ピペラジニル、3-(N-エチル-N-ペ
 10 ンチルアミノ)モルホリノ、2-ジヘキシルアミノチオ
 モルホリノ、3-ジメチルアミノカルボニル-1-ピロ
 リジニル、3-メチルアミノカルボニル-1-ピペリジ
 ニル、2-エチルアミノカルボニルモルホリノ、4-ヒ
 ドロキシ-2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル、2-
 15 オキソ-1-ピペラジニル、3-オキソ-1-ピペラジ
 ニル、4, 4-メチレンジオキシ-1-ピペラジニル基
 等の水酸基、アルコキシ部分の炭素数が1~6の直鎖又
 は分枝鎖状アルコキシ基であるアルコキシアルコキシ基、
 アルコキシ部分の炭素数が1~6の直鎖もしくは分枝鎖
 20 状のアルコキシ基であるアルコキシアルコキシ基又は水
 酸基を置換基として1~3個有することのある炭素数1
 ~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、置換基として炭素
 数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~2個有す
 ることのあるアミノ基、及びオキシ基なる群から選ばれ
 25 た基を1~3個置換した又は炭素数1~4の直鎖又は分

枝鎖状アルキレンジオキシ基が置換した上記複素環基を例示できる。

窒素原子を1～3個有する5又は6員の飽和又は不飽和の複素環残基としては、例えばピロリル、2H-ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジル、ピリミジル、ピラジル、2-ピロリニル、ピロリジニル、2-イミダゾリル、イミダゾリジニル、2-ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル基等を例示できる。

置換基として水酸基、低級アルコキシアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基又は置換基として低級アルコキシ低級アルコキシ基もしくは水酸基を有することのある低級アルキル基が置換した上記複素環残基としては、例えば、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、3-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、2-ヒドロキシ-1-ピペリジニル、2-メトキシカルボニル-1-ピロリジニル、2-メトキシメトキシメチル-1-ピロリジニル、2-(2-メトキシメトキシエチル)-1-イミダゾリル、3-メトキシメトキシメチル-ピラゾリル、4-(3-エトキシメトキシプロピル)-2-ピリミジル、4-メトキシメトキシメチル-2-イミダゾリン-2-イル、4-エトキシメトキシメチル-1-ピラゾリジニル、2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル、2-(2-ヒドロキシエチル)-1-イミダゾリル、3-エトキシカ

ルボニル-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、3-
 ヒドロキシ-1-ピロリル、3-エトキシカルボニル-
 2H-ピロリル、3-ヒドロキシメチル-ピラゾリル、
 4-ヒドロキシ-2-ピリジル、4-エトキシカルボニ
 5 ル-3-ピリダジル、4-(3-ヒドロキシプロピル)
 -2-ピリミジル、2-プロポキシカルボニル-3-ピ
 ラジル、2-ヒドロキシ-2-ピロリニン-1-イル、
 4-ヒドロキシメチル-2-イミダゾリン-2-イル、
 2-メトキシカルボニル-1-イミダゾリジニル、3-
 10 メトキシメトキシ-1-ピロリジニル、4-(2-エト
 キシエトキシ)-1-ピペリジニル、4-メトキシメト
 キシ-1-ピペリジニル、3-ヒドロキシ-2-ピラゾ
 リン-1-イル、4-ヒドロキシメチル-1-ピラゾリ
 ジニル、4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニル基
 15 等の置換基として水酸基、アルコキシ部分の炭素数が1
 ~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるアルコキシ
 アルコキシ基、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコ
 キシカルボニル基又はアルコキシ部分の炭素数が1~6
 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基であるアルコキ
 20 シアルコキシ基又は水酸基を置換基として1~3個有す
 ることのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル
 基が置換した上記複素環基を例示できる。

置換基として水酸基、低級アルコキシ低級アルコキシ
 基、置換基として低級アルコキシ低級アルコキシ基もし
 25 くは水酸基を有することのある低級アルキル基、低級ア

ルコシキカルボニル基、ピペリジニルカルボニル基及び置換基としてシクロアルキル低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基なる群より選ばれた基が1～2個置換したピロリジニル基としては、例えば2-メ

5 トキシメトキシメチル-1-ピロリジニル、2-メトキシメトキシメチル-4-メトキシメトキシ-1-ピロリジニル、3, 4-ジヒドロキシ-1-ピロリジニル、3, 4-ジメトキシメトキシ-1-ピロリジニル、2-ヒドロキシメチル-1-ピロリジニル、2-メトキシカルボ

10 ニル-1-ピロリジニル、2-(1-ピペリジニルカルボニル)-1-ピロリジニル、2-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル-1-ピロリジニル、4-ヒドロキシ-1-ピロリジニル、2-ヒドロキシメチル-4-ヒドロキシ-1-ピロリジニル、2-メトキシカルボニル

15 -4-ヒドロキシ-1-ピロリジニル、2-(1-ピペリジニルカルボニル)-4-ヒドロキシ-1-ピロリジニル、2-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル-4-ヒドロキシ-1-ピロリジニル、3-エトキシカルボニル-1-ピロリジニル、2-プロポキシカルボニル-

20 1-ピロリジニル、3-ブトキシカルボニル-1-ピロリジニル、2-ペンチルオキシカルボニル-1-ピロリジニル、3-ヘキシルオキシカルボニル-1-ピロリジニル、2-ヒドロキシ-1-ピロリジニル、3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル、2-シクロヘプチルメチルア

25 ミノカルボニル-1-ピロリジニル、3-シクロオクチ

- ルメチルアミノカルボニル-1-ピロリジニル、2-シ
クロペンチルメチルアミノカルボニル-1-ピロリジニ
ル、3-シクロプロピルメチルアミノカルボニル-1-
ピロリジニル、2-シクロブチルメチルアミノカルボ
5 ル-1-ピロリジニル、2-(1-ピペリジニルカルボ
ニル)-4-メトキシカルボニル-1-ピロリジニル、
2-シクロヘキシルアミノカルボニル-4-メチル-1
-ピロリジニル、2-エチル-4-ヒドロキシ-1-ピ
ロリジニル、4-プロピル-1-ピロリジニル、2-ヒ
10 ドロキシメチル-4-メトキシメトキシ-1-ピロリジ
ニル、2-メトキシカルボニル-4-(2-エトキシエ
トキシ)-1-ピロリジニル、2-(1-ピペリジニル
カルボニル)-4-プロポキシメトキシ-1-ピロリジ
ニル、2-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル-4
15 -ブトキシメトキシ-1-ピロリジニル基等の置換基と
して水酸基、アルコキシ部分の炭素数が1~6の直鎖又
は分枝鎖状アルコキシ基であるアルコキシアルコキシ基、
アルコキシ部分の炭素数が1~6の直鎖もしくは分枝鎖
状のアルコキシ基であるアルコキシアルコキシ基又は水
20 酸基を置換基として1~3個有することのある炭素数1
~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基、炭素数1~6の直
鎖又は分枝鎖状アルコキシカルボニル基、ピペリジニル
カルボニル基及び置換基としてアルキル部分の炭素数が
1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基である炭素数3~
25 8のシクロアルキルアルキル基を1~2個有することの

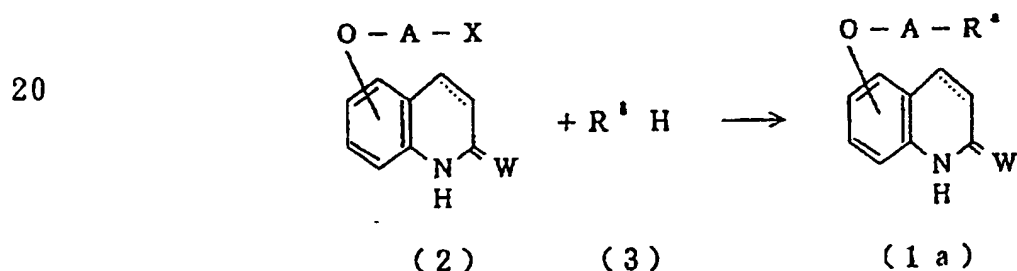
あるアミノカルボニル基なる群より選ばれた基が 1 ～ 2
個置換したピロリジニル基を例示できる。

低級アルコキシ低級アルコキシ基としては、例えばメ
トキシメトキシ、3-メトキシプロポキシ、4-エトキ
5 シブトキシ、4-プロポキシヘキシルオキシ、5-イソ
プロポキシペンチルオキシ、1, 1-ジメチル-2-ブ
トキシエトキシ、2-メチル-tert-ブトキシプロ
ポキシ、2-ペンチルオキシエトキシ、ヘキシルオキシ
メトキシ基等のアルコキシ部分が炭素数 1 ～ 6 の直鎖又
10 は分枝鎖状アルコキシ基であるアルコキシアルコキシ基
を挙げることができる。

ハロゲン原子としては、例えば弗素原子、塩素原子、
臭素原子及び要素原子が挙げられる。

上記一般式 (1) で表わされるカルボスチリル誘導体
15 は、種々の方法により製造され得るが、その一例を示せ
ば下記反応式で示される方法に従い容易に製造される。

〔反応式 - 1〕



〔式中 A、W 及びカルボスチリル骨格の 3, 4 位の結合

は前記に同じ。R^{*} は基 $\text{—N} \begin{array}{l} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{array}$ (R¹ 及び R² は前

- 5 記に同じ。)を示す。X は、ハロゲン原子、低級アルカ
ンスルホニルオキシ基、アリアルスルホニルオキシ基又
はアラルキルスルホニルオキシ基を示す。〕
- 一般式 (2) の化合物と一般式 (3) の化合物との反応
は、無溶媒又は適当な溶媒中、塩基性化合物の存在又は
- 10 非存在下に行なわれる。該反応は、通常室温 ~ 200 °C、
好ましい室温 ~ 150 °C にて行なわれ、一般に 1 ~ 3 0
時間程度にて終了する。ここで使用される溶媒としては、
例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリ
コールジメチルエーテル、ジエチルエーテル等のエーテ
15 ル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水
素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等の
ハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソ
プロパノール等の低級アルコール類、ジメチルホルムア
ミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、
20 ヘキサメチルリン酸トリアミド、ピリジン、アセトン、
アセトニトリル等の極性溶媒を例示できる。また使用さ
れる塩基性化合物としては、例えば炭酸カリウム、炭酸
ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸
水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、ナトリウムアミド、
25 水素化ナトリウム、水素化カリウム等の無機塩基、トリ

エチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン、キノリン等の有機塩基等を例示できる。該反応の反応系内には、沃化カリウム、沃化ナトリウム等のアルカリ金属沃化物等を添加すれば、上記反応は有利に進行する。一般式

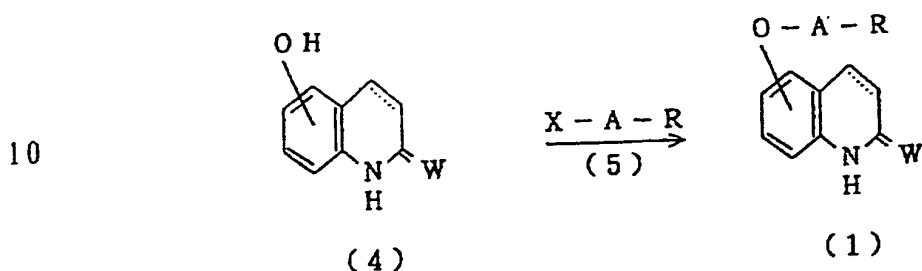
- 5 (3) の化合物は、一般式 (2) の化合物に対して通常少なくとも等モル量、好ましい等モル～8倍モル量使用するのがよい。

前記反応式-1において、Xで示される低級アルカン
スルホニルオキシ基としては、具体的にはメタンスルホ
10 ニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、イソプロパンス
ルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシ、ブタンス
ルホニルオキシ、tert-ブタンスルホニルオキシ、
ペンタンスルホニルオキシ、ヘキサンスルホニルオキシ
基等を例示でき、またアリアルスルホニルオキシ基とし
15 ては、具体的にはフェニルスルホニルオキシ、4-メチ
ルフェニルスルホニルオキシ、2-メチルフェニルスル
ホニルオキシ、4-ニトロフェニルスルホニルオキシ、
4-メトキシフェニルスルホニルオキシ、3-クロルフ
ェニルスルホニルオキシ、 α -ナフチルフェニルスルホ
20 ニルオキシ基等の置換もしくは未置換のアリアルスルホ
ニルオキシ基を例示でき、またアラルキルスルホニルオ
キシ基としては、具体的にはベンジルスルホニルオキシ、
2-フェニルエチルスルホニルオキシ、4-フェニルブ
チルスルホニルオキシ、4-メチルベンジルスルホニル
25 オキシ、2-メチルベンジルスルホニルオキシ、4-ニ

トロベンジルスルホニルオキシ、4-メトキシベンジルスルホニルオキシ、3-クロルベンジルスルホニルオキシ、 α -ナフチルメチルスルホニルオキシ基等の置換もしくは未置換のアラルキルスルホニルオキシ基を例示で

5 きる。

〔反応式-2〕

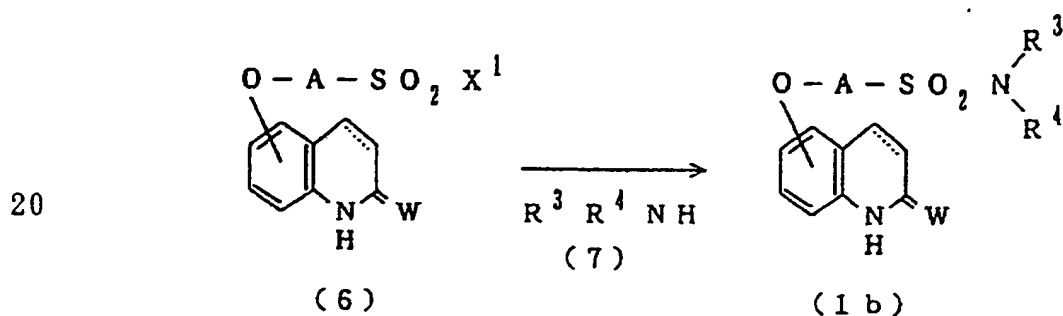


15 〔式中W、X、A、R及びカルボスチリル骨格の3、4位の結合は前記に同じ〕

一般式(4)の化合物と一般式(5)の化合物との反応は、適当な溶媒中、好ましくは塩基性化合物を脱ハロゲン化水素剤とし、通常室温～200℃、好ましくは5
 20 0～150℃の温度条件下、1～30時間程度で行なわれる。上記において適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジエチレングリコールジ
 25 メチルエーテル等のエーテル類、トルエン、キシレン等

の芳香族炭化水素類、DMF、DMSO、ヘキサメチルリン酸トリアミド等を例示できる。また脱ハロゲン化水素剤として利用できる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、金属カリウム、ナトリウムアミド等の無機塩基、ピリジン、キノリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン等の有機塩基等を例示できる。該反応においては、反応促進剤として沃化カリウム、沃化ナトリウム等の沃化アルカリ金属化合物を反応系内に添加することもできる。一般式(5)の化合物の使用量は、特に制限はないが、一般式(4)の化合物に対して通常モル～5倍モル量、好ましくは等モル～2倍モル量とするのがよい。

15 〔反応式-3〕



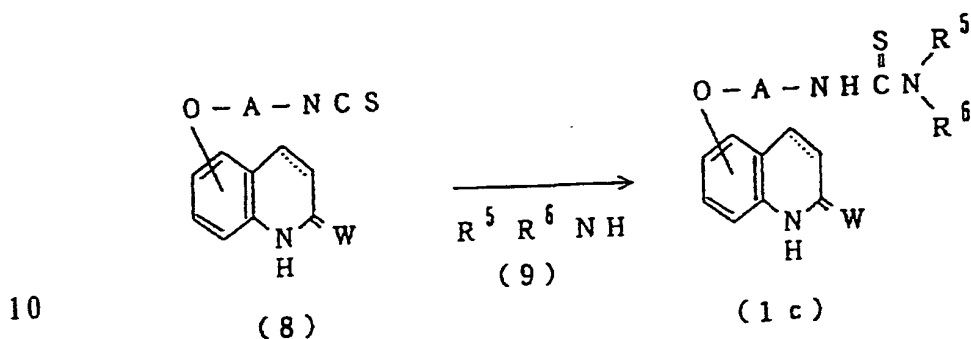
〔式中A、W、R³、R⁴及びカルボスチリル骨格の3、4位の結合は前記に同じ。X¹はハロゲン原子を示す〕。

25

化合物(6)と化合物(7)の反応は、前記反応式-1の化合物(2)と化合物(3)の反応と同様の条件下に行ない得る。

〔反応式-4〕

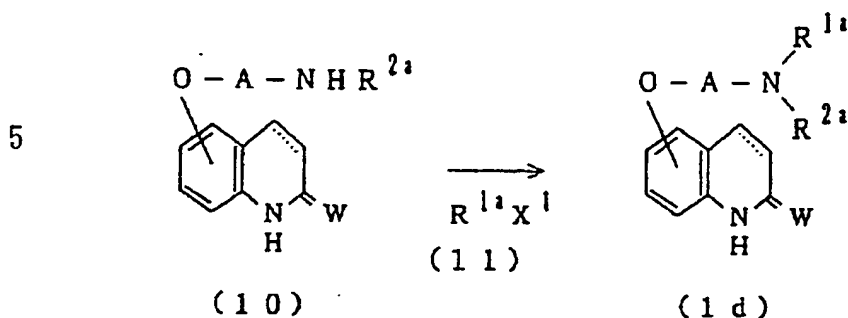
5



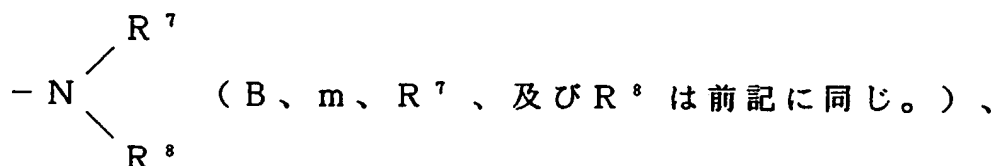
〔式中A、W、R⁵、R⁶及びカルボスチリル骨格の3、4位の結合は前記に同じ〕

化合物(8)と化合物(9)の反応は、前記反応式-1における一般式(2)の化合物(2)と一般式(3)の化合物との反応で用いられる溶媒と同様の溶媒中、通常室温～100℃、好ましくは室温～70℃付近にて行なわれ、一般式に0.5～5時間程度で該反応は完結する。アミン(9)の使用量は、一般式(8)の化合物に対して通常等モル～2倍モル量、好ましくは等モル～1.5倍モル量とするのがよい。

〔反応式 - 5〕



- 10 〔式中 A、W、R²、X¹ 及びカルボスチリル骨格の 3、4 位の結合は前記に同じ。R^{1*}は基 - B - (CO)_m 〕

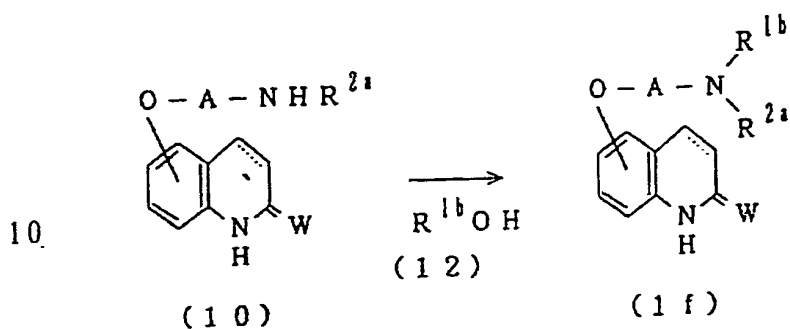


- 15 低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル基、カルボキシ基置換低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基置換低級アルキル基、水酸基を有する低級アルキル基、イミダゾリル置換低級アルキル基、ピリジル置換低級アルキル基、ピロリジン環上に置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基及び水酸基なる群から選ばれた基を 1～3 個有することのあるピロリジニル低級アルキル基又は基 - SO₂D-R⁹ (D 及び R⁹ は前記に同じ。)を示す。R^{2*}は、R¹ と一緒になって結合する窒素原子と共にピロリジニル基を形成する以外の R² を示
- 25

す。]

化合物(10)と化合物(11)の反応は、前記反応式-1の化合物(2)と化合物(3)の反応と同様の条件下に行ない得る。

5 [反応式-6]



〔式中A、W、R^{2*}及びカルボスチリル骨格の3、4位の結合は前記に同じ。R^{1b}は基-CO-B-(CO)_m-NR⁷R⁸ (B、m、R⁷及びR⁸は前記に同じ。)を示す。]

一般式(10)の化合物と一般式(12)の化合物との反応は、通常のアミド結合生成反応に従い行われる。アミド結合生成反応としては、公知のアミド結合生成反応の条件を容易に適用することができる。例えば(イ)混合酸無水物法、即ちカルボン酸(12)にアルキルハロカルボン酸を反応させて混合酸無水物とし、これにアミン(10)を反応させる方法、(ロ)活性エステル法、即ちカルボン酸(12)をp-ニトロフェニルエステル、

20

25

N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等の活性エステルとし、これにアミン(10)を反応させる方法、(ハ)カルボジイミド法、即ちカルボン酸(12)にアミン(10)をジシクロヘキシカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等の活性化剤の存在下に縮合させる方法、(ニ)その他の方法としてカルボン酸(12)を無水酢酸等の脱水剤によりカルボン酸無水物とし、これにアミン(10)を反応させる方法、カルボン酸(12)と低級アルコールとのエステルにアミン(10)を高圧高温下に反応させる方法、カルボン酸(12)の酸ハロゲン化物即ちカルボン酸ハライドにアミン(10)を反応させる方法等を挙げることができる。

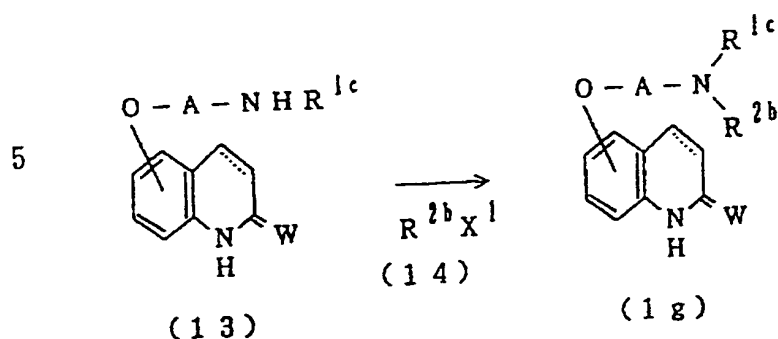
混合酸無水物法において用いられる混合酸無水物は、通常ショットン-バウマン反応により得られ、これを通常単離することなくアミン(10)と反応させることにより一般式(1f)の化合物が製造される。ショットン-バウマン反応は塩基性化合物の存在下に行われる。用いられる塩基性化合物としては、ショットン-バウマン反応に慣用の化合物が用いられ、例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)

等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。該反応は、通常 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 程度において行なわれ、反応時間は5分
5 ~ 10 時間、好ましくは5分 ~ 2 時間である。得られた混合酸無水物とアミン(10)との反応は、通常 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $10 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 程度において行なわれ、反応時間は5 ~ 10 時間、好ましくは5分 ~ 5 時間である。混合酸無水物法は、一般に溶媒中で行わ
10 れる。用いられる溶媒は、混合酸無水物法に慣用の溶媒がいずれも使用可能であり、具体的には塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシ
15 シエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、DMF、DMSO、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。混合酸無水物法において使用されるアルキルハロカルボン酸としては、例えばクロロ蟻酸メチル、ブromo蟻酸メチ
20 ル、クロロ蟻酸メチル、ブromo蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチル等が挙げられる。該法におけるカルボン酸(12)とアルキルハロカルボン酸とアミン(10)の使用割合は、通常等モルずつ使用されるが、アミン
(10)に対してアルキルハロカルボン酸及びカルボン
25 酸(12)をそれぞれ1 ~ 1.5 倍モル使用するのがよ

い。

またカルボン酸ハライドにアミン（10）を反応させる方法を採用する場合、該反応は塩基性化合物の存在化、適当な溶媒中で行われる。用いられる塩基性化合物としては、公知のものを広く使用でき、例えば上記ショッテン-バウマン反応に用いられる塩基性化合物の他に、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸銀、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルコラート等を挙げることができる。また溶媒としては、例えば上記混合酸無水物法に用いられる溶媒の他に、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、ピリジン、アセトン、アセトニトリル等やこれらの混合溶媒等を挙げることができる。アミン（10）とカルボン酸ハライドとの使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択すればよいが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～5倍モル量程度用いるのがよい。該反応は、通常-30～180℃程度、好ましくは0～150℃程度にて行なわれ、一般に5分～30時間程度で反応は完結する。

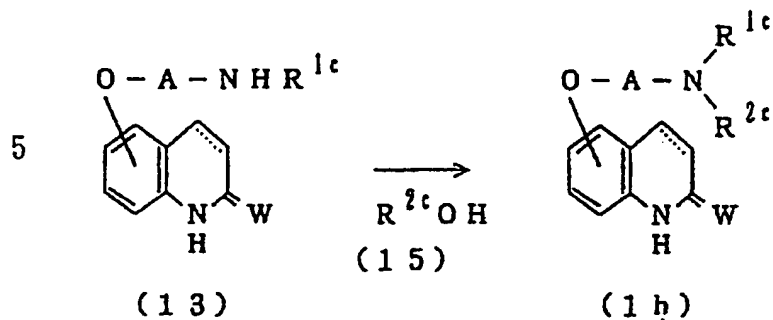
〔反応式 - 7〕



- 10 〔式中 A、W、X¹ 及びカルボスチリル骨格の 3, 4 位の結合は前記に同じ。R²ᵇはシクロアルキル低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基、フェニル環上に置換基として、ハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、カルボキシ基及び低級アルコキシ基なる群より選ば
- 15 れた基を 1 ~ 3 個有することのあるフェニル低級アルキル基、ピロリジル置換低級アルキル基、チエニル置換低級アルキル基、テトラヒドロピラニル置換低級アルキル基、フェニル低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基又はシクロアルキル低級アルキルスルホニル基
- 20 を示す。R¹ᶜは、前記 R¹ᵃ及び R¹ᵇを示す。〕

化合物 (13) と化合物 (14) の反応は、前記反応式 - 1 の化合物 (2) と化合物 (3) の反応と同様の条件下に行ない得る。

〔反応式 - 8〕

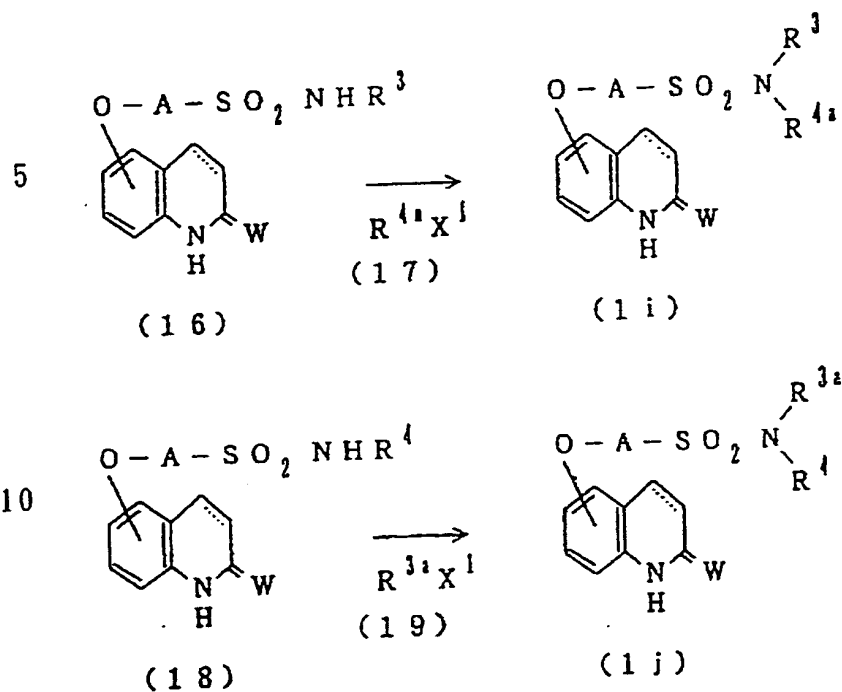


- 10 〔式中、A、W、R¹及びカルボスチリル骨格の3，4位の結合は前記に同じ。R²はシクロアルキルカルボニル基又はベンゾイル基を示す。〕

化合物(13)と化合物(15)の反応は、前記反応式-6の化合物(10)と化合物(12)の反応と同様

- 15 の条件下に行ない得る。

〔反応式 - 9〕



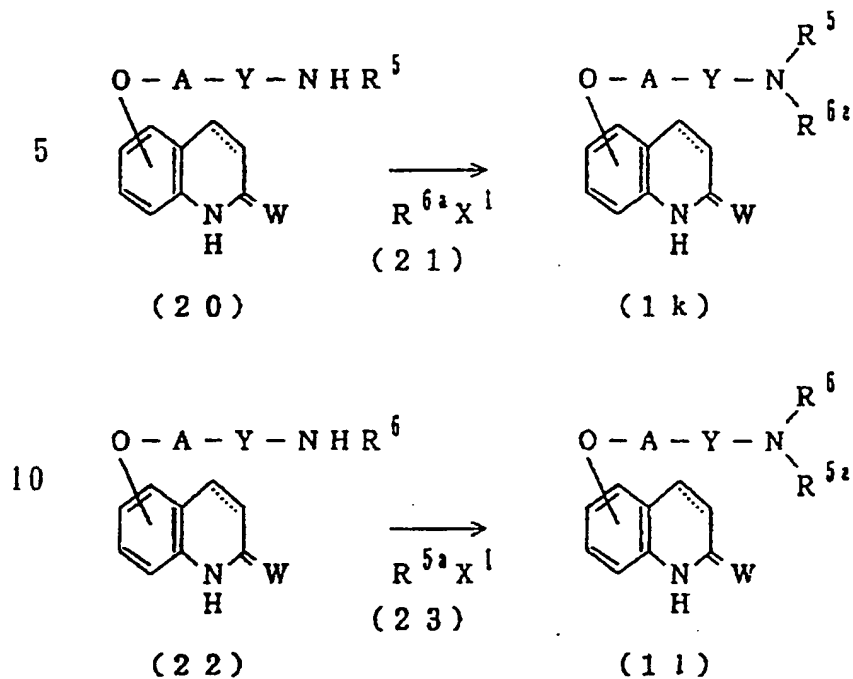
15

〔式中、A、W、X¹、R³、R⁴及びカルボスチリル骨格の3, 4位の結合は前記に同じ。R^{3*}は水素原子以外の前記R³を示す。R^{4*}は水素原子以外の前記R⁴を示す。〕

20 化合物(16)と化合物(17)の反応及び化合物(18)と化合物(19)の反応は、前記反応式-1の化合物(2)と化合物(3)の反応と同様の条件下に行い得る。

25

〔反応式 - 10〕



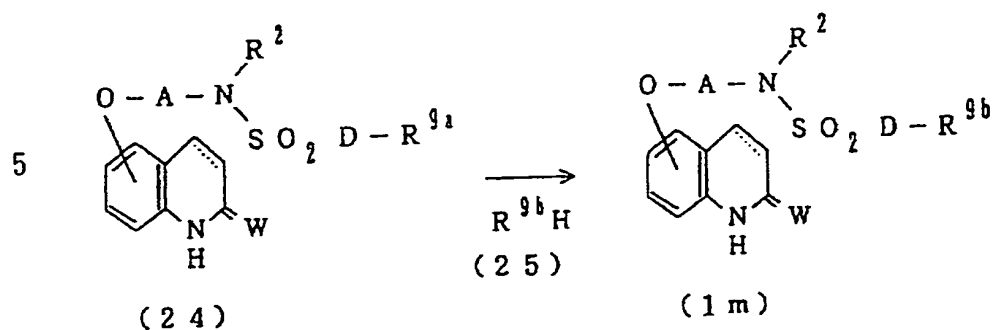
15

〔式中、A、W、Y、 R^5 、 R^6 及びカルボスチリル骨格の 3, 4 位の結合は前記に同じ。 R^{5a} 及び R^{6a} はそれぞれ水素原子以外の前記 R^5 又は R^6 を示す。〕

化合物 (20) と化合物 (21) の反応及び化合物
 20 (22) と化合物 (23) の反応は、前記反応式 - 2 の化合物 (2) と化合物 (3) の反応と同様の条件下に行ない得る。

25

〔反応式 - 11〕



10

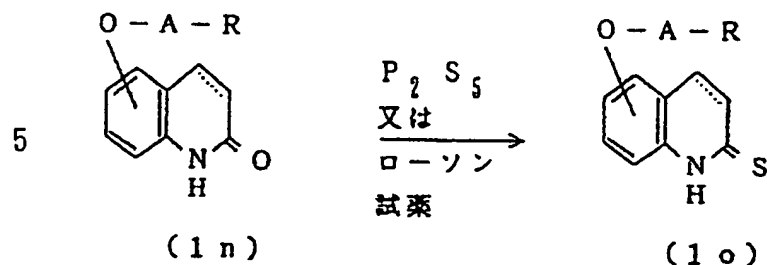
〔式中、A、W、 R^2 、D及びカルボスチリル骨格の3, 4位の結合は前記に同じ。 R^{9a} はハロゲン原子を示す。 R^{9b} は、置換基として水酸基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基又は置換基として低級アルコキシ低級アルコキシ基もしくは水酸基を有することのある低級アルキル基を有することのある窒素原子を1~3個有する5又は6員の飽和又は不飽和の複素環残基を示す。〕

15

化合物(24)と化合物(25)の反応は、前記反応式-1の化合物(2)と化合物(3)の反応と同様の条件下に行ない得る。

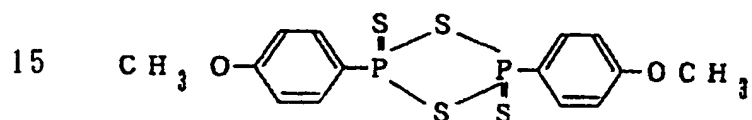
20

〔反応式－１２〕



10 〔式中、A、R 及びカルボスチリル骨格の 3，4 位の結合は前記に同じ。〕

化合物（1n）と五硫化リン又は



で表わされるローソン試薬との反応は、通常の不活性溶媒、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベン

20 ゼン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の溶媒

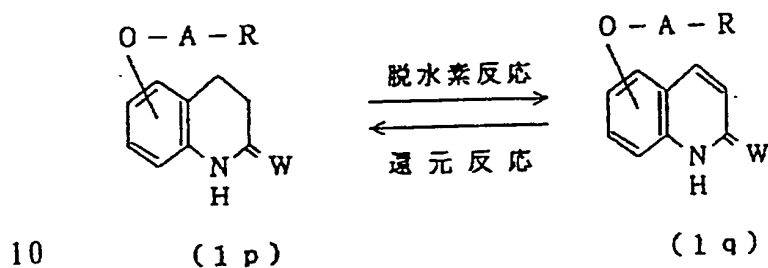
中で行われる。五硫化リン又はローソン試薬の使用量は、

25 化合物（1n）に対して通常 0.2 倍モル～大過剰量、

好ましくは 0.4 ～ 2 倍モルとするのがよい。反応温度は通常室温 ～ 200℃、好ましくは 50 ～ 150℃、反応時間は 0.5 ～ 50 時間である。

〔反応式 - 13〕

5



〔式中 A、W 及び R は前記に同じ。〕

一般式 (1 q) の化合物の還元には、通常の接触還元
 15 条件が適用される。用いられる媒体としてはパラジウム、
 パラジウム-炭素、プラチナ、ラネーニッケル等の金属
 を例示でき、かかる金属は通常の触媒量で用いられるの
 がよい。また用いられる溶媒としては例えばメタノール、
 エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ジオ
 20 キサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ヘキサン、
 シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、酢酸エチル等の
 エステル類、酢酸等の脂肪酸を挙げることができる。該
 還元反応は常圧及び加圧下のいずれでも行なうことがで
 きるが、通常常圧 ～ 20 kg/cm² 程度、好ましくは常圧 ～
 25 10 kg/cm² にて行なうのがよい。また反応温度は通常 0

～150℃程度、好ましくは室温～100℃程度とするのがよい。

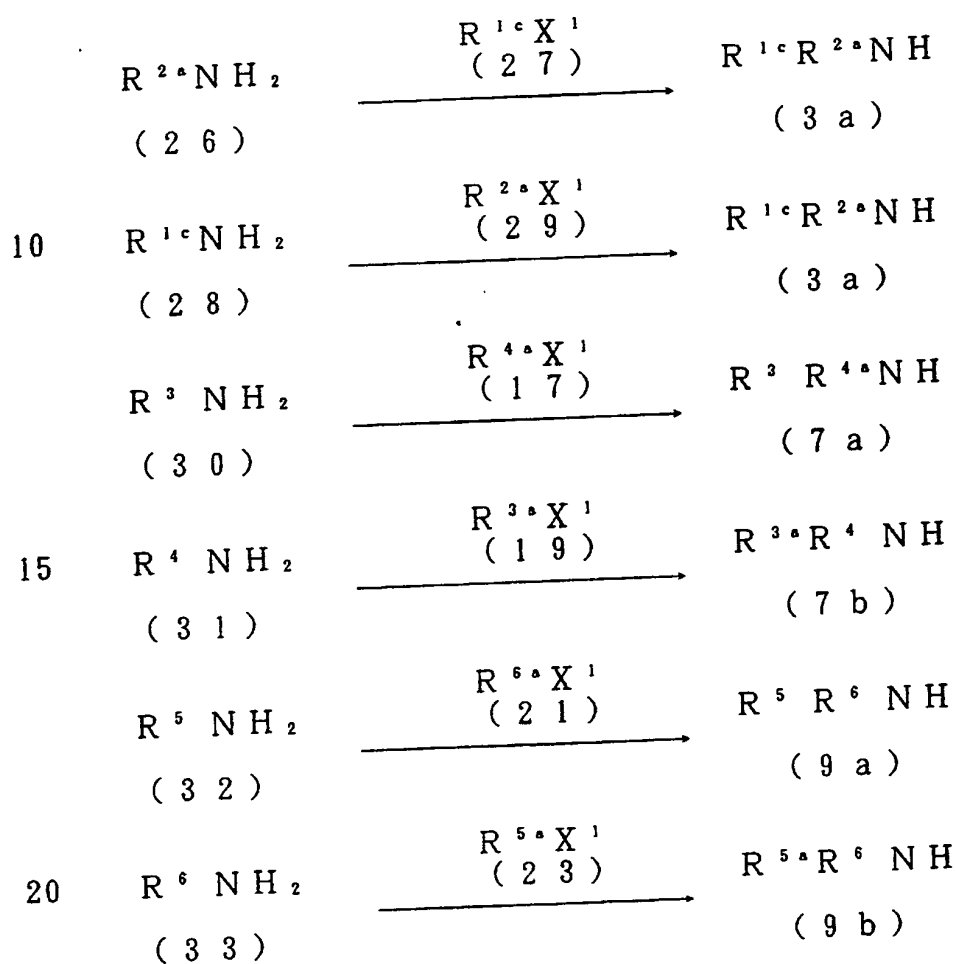
また一般式(1p)の化合物の脱水素反応は、適当な溶媒中、酸化剤を使用して行なわれる。用いられる酸化剤としては、例えば2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン、クロラニル(2,3,5,6-テトラクロロベンゾキノン)等のベンゾキノン類、N-ブロモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、臭素等のハロゲン化剤、二酸化セレン、パラジウム-炭素、パラジウム-黒、酸化パラジウム、ラネーニッケル等の水素化触媒等を挙げることができる。ハロゲン化剤の使用量としては特に限定されず広い範囲から適宜選択すればよいが、通常一般式(1p)の化合物に対して通常1～5倍モル量程度、好ましくは1～2倍モル量程度使用するのがよい。また水素化触媒を用いる場合には、通常の触媒量とするのがよい。溶媒としては例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、メトキシエタノール、ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ブタノール、アミルアルコール、ヘキサノール等のアルコール類、酢酸等の極性プロトン溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の極性非プロトン溶媒類等を例示できる。該反応は通常室温～300℃程度、好ましくは

室温～200℃程度にて行なわれ、一般に1～40時間で完結する。

出発原料としての一般式(3)、(7)又は(9)の化合物は、例えば下記反応式で示される方法に従い容易

5 に製造される。

[反応式-14]

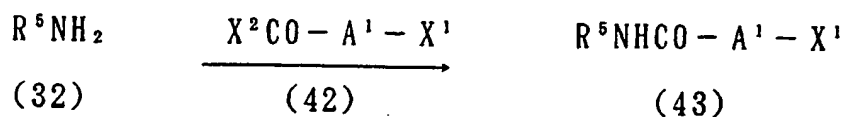
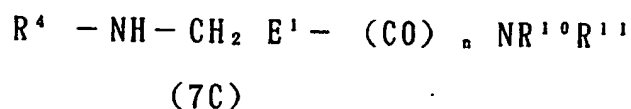
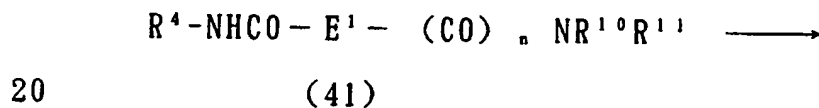
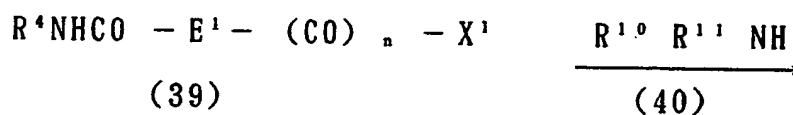
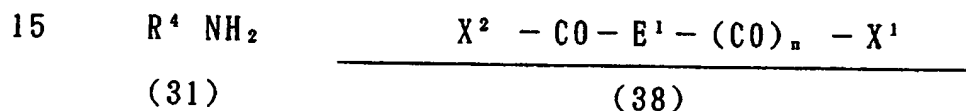
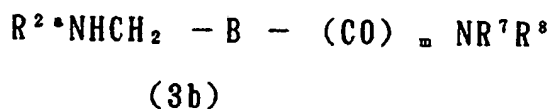
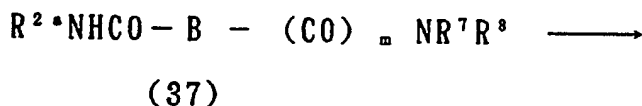
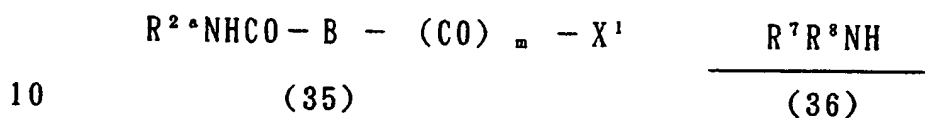
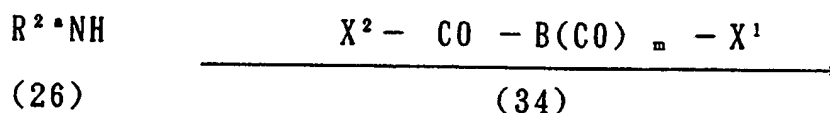


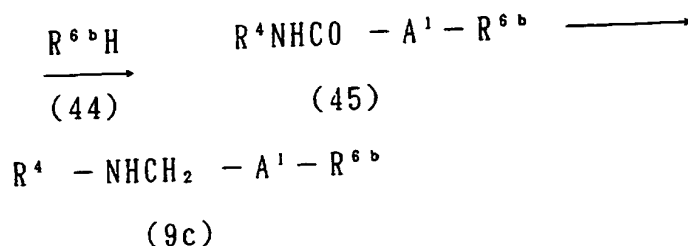
(式中 R^{2a} 、 R^{1c} 、 R^{4a} 、 R^{3a} 、 R^{6a} 、 R^{5a} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び X^1 は前記に同じ。)

化合物(26)と化合物(27)の反応、化合物(2
25 8)及び化合物(29)の反応、化合物(30)及び化

合物 (17) の反応、化合物 (31) 及び化合物
 (19) の反応、化合物 (32) 及び化合物 (21) の
 反応並びに化合物 (33) 及び化合物 (23) の反応は、
 前記反応式 - 1 の化合物 (2) と化合物 (3) の反応と
 5 同様の条件下に行ない得る。

[反応式 - 15]





- 5 [式中 R^{2a} 、 B 、 m 、 X^1 、 R^7 、 R^8 、 R^4 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^5 は前記に同じ。 X^2 はハロゲン原子を示す。 E^1 は、水酸基を有することのある低級アルキレン基を示す。 A^1 は低級アルキレン基を示す。 R^{6b} は、ピペリジニル環上に置換基として低級アルコキシ低級アルコキシ基又は水酸基を有することのあるピペリジニル基を示す。]
- 10

- 化合物(26)と化合物(34)の反応、化合物(31)と化合物(38)の反応及び化合物(32)と化合物(42)の反応は、前記反応式-1の化合物(2)と化合物(3)の反応と同様の条件下に行ない得る。化合物(35)と化合物(37)の反応、化合物(39)と化合物(40)の反応及び化合物(43)と化合物(44)の反応も、前記反応式-1の化合物(2)と化合物(3)の反応と同様の条件下に行ない得る。
- 15
- 20

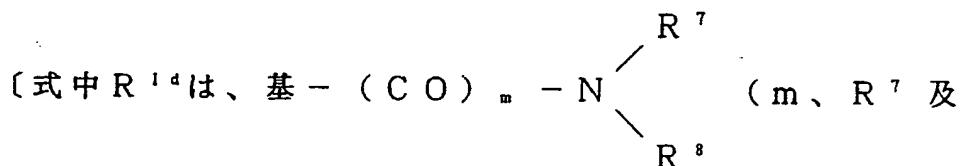
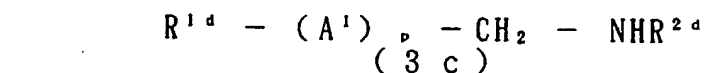
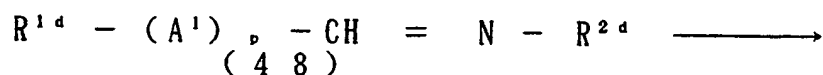
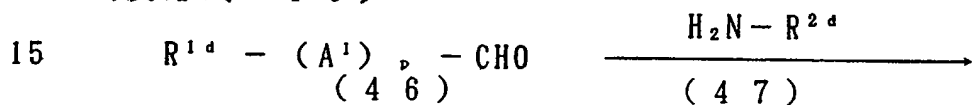
- 化合物(37)、(41)又は(45)の還元反応は、適当な溶媒中、水素化還元剤の存在下に行なわれる。使用される還元剤としては、例えば水素化硼素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、ジボラン等を挙げることができる。還元剤の使用量は、出発原料に対して少なく
- 25

とも等モル量程度、好ましくは等モル～3倍モル量程度とするのがよい。水素化アルミニウムリチウムを還元剤として使用する場合には、好ましくは出発原料に対して等重量程度使用するのがよい。使用される溶媒としては、

5 例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル類等を挙げることができる。該反応は、通常 $-60 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $-30 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 付近にて行なわれ、一般に10分

10 ~ 15 時間程度で終了する。尚、水素化アルミニウムリチウム又はジボランを還元剤として使用する場合には、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム等の無水の溶媒を使用するのがよい。

〔反応式-16〕



び R^8 は前記に同じ。)、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基、水酸基、イミダゾリル基、

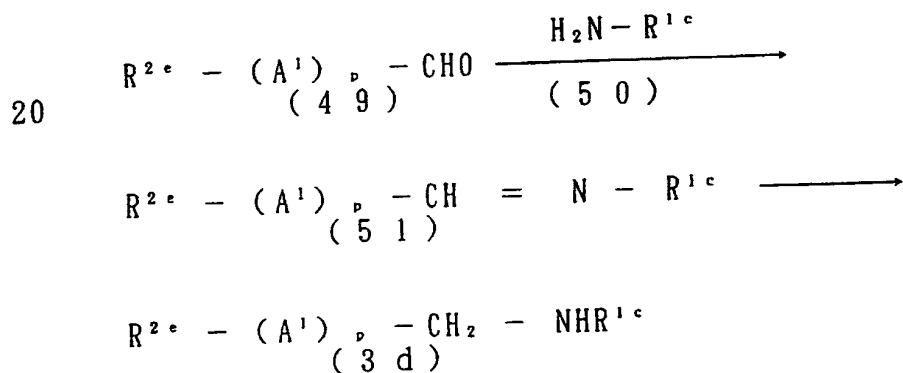
25

- ピリジル基、又はピロリジン環上に置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基及び水酸基なる群から選ばれた基を1～3個有することのあるピロリジニル基を示す。pは0又は1を示す。R^{2d}は、シクロアルキル低級アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基、フェニル環上に置換基として、ハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、カルボキシ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基、ピリジル置換低級アルキル基、チエニル置換低級アルキル基、シクロアルキルカルボニル基、ベンゾイル基、テトラヒドロピラニル置換低級アルキル基、フェニル低級アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、又はシクロアルキル低級アルキルスルホニル基を示す。A¹は前記に同じ。]
- 15 一般式(46)の化合物と一般式(47)の化合物との反応は、無溶媒又は適当な溶媒中、脱水剤の不存在下又は存在下に行なわれる。ここで使用される溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。脱水剤としては、例えばモレキュラーシーブ等の通常の溶媒の脱水に用いられる乾燥剤、塩酸、硫酸、三弗化硼素等の鉱酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸等を挙げることができる。該反応は、通
- 20
- 25

- 常室温～200℃程度、好ましくは室温～150℃程度にて行なわれ、一般に1～48時間程度で終了する。一般式(47)の化合物の使用量は、特に限定されないが、通常一般式(46)の化合物に対して少なくとも等モル
- 5 量程度、好ましくは等モル～15倍モル量程度とするのがよい。また脱水剤の使用量は、乾燥剤の場合には通常大過剰量、酸を用いる場合には触媒量とするのがよい。斯くして得られた一般式(48)の化合物は、単離されることなく、次の還元反応に供される。
- 10 一般式(48)の化合物の還元反応には、種々の方法が適用できるが、例えば水素化還元剤を用いる還元法が好適に利用される。用いられる水素化還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化硼素ナトリウム、ジボラン等を挙げることができる。還元剤の使用
- 15 量は、一般式(48)の化合物に対して少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～10倍モル量程度とするのがよい。この還元反応は、通常適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、
- 20 ジグライム等のエーテル類等を用い、通常-60～50℃程度、好ましくは-30℃～室温程度にて、10分～5時間程度で行なわれる。尚、還元剤として水素化アルミニウムリチウムやジボランを使用する場合には、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム等の無
- 25 水の溶媒を使用するのがよい。

一般式(48)の化合物の還元は、適当な溶媒中触媒の存在下、接触水素添加することによっても行なうことができる。使用される溶媒としては、例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。また使用される触媒としては、例えばパラジウム、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケル等を挙げるることができる。触媒の使用量は、一般式(48)の化合物に対して、一般に0.02~1倍量程度とするのがよい。該反応の反応温度は通常-20~150℃付近、好ましくは0~100℃付近、水素圧は通常1~10気圧程度とするのがよく、該反応は一般に0.5~10時間程度で完結する。

[反応式-17]



[式中R^{2*}は、シクロアルキル基、フェニル環上に置換

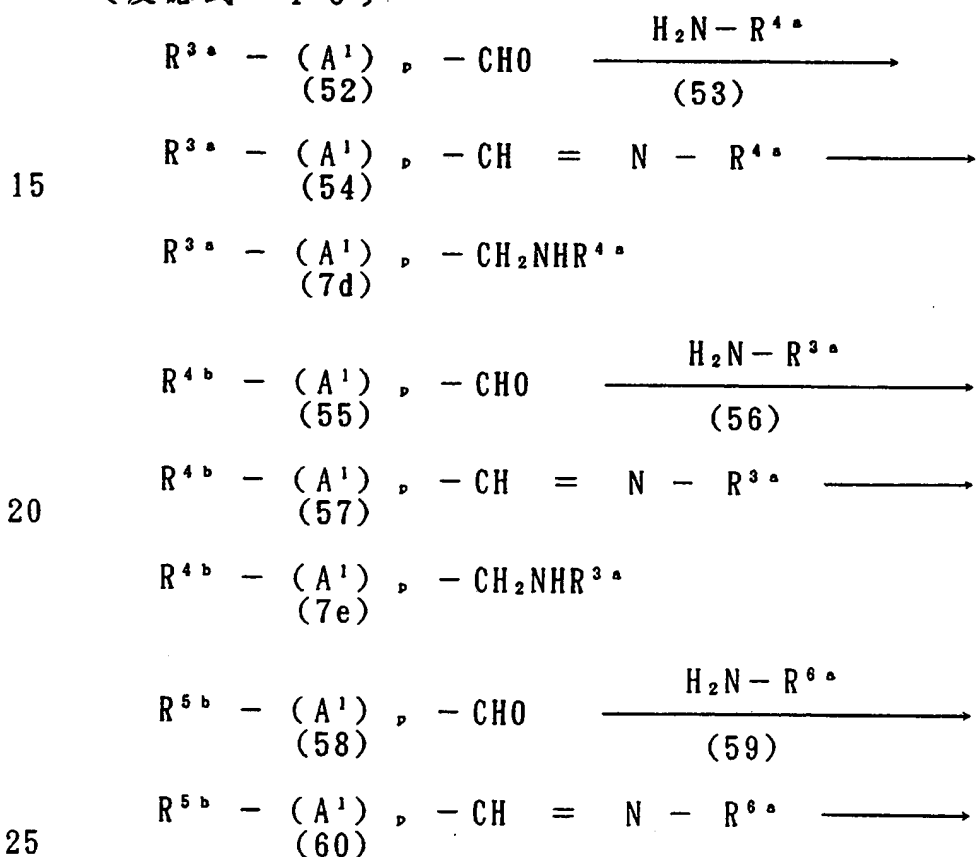
基としてハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、カルボキシ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル基、ピリジル基、チエニル基又はテトラヒドロピラニル基を示す。R^{1c}は

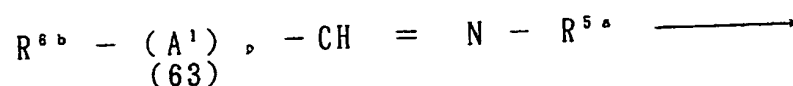
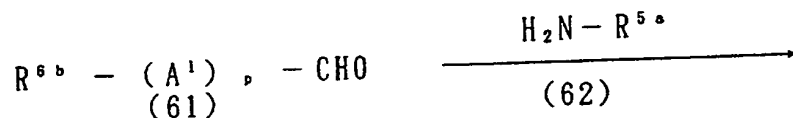
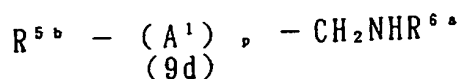
5 前記に同じ。]

化合物(49)と化合物(50)との反応は、前記反応式-16の化合物(46)と化合物(47)との反応と同様の反応条件下に行なうことができる。

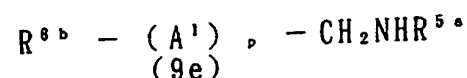
また化合物(51)を化合物(3d)に導く反応は、
10 前記化合物(48)を化合物(3c)に導く反応と同様の反応条件下に行なうことができる。

[反応式-18]





5



- 〔式中、 R^{3a} 、 A^1 、 p 、 R^{4a} 、 R^{5a} 及び R^{6a} は前記に同じ。 R^{4b} は、シクロアルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル基、チエニル基、ピリジル基、イミダゾリル基又はテトラヒドロピラニル基を示す。 R^{5b} 及び R^{6b} はそれぞれ、水素原子、シクロアルキル基又はピペリジニル環上に置換基として低級アルコキシ低級アルコキシ基又は水酸基を有することのあるピペリジニル基を示す。〕
- 10
- 15

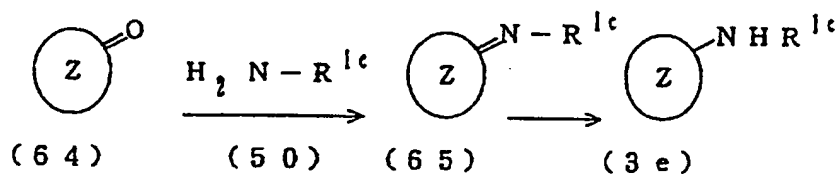
- 化合物(52)及び化合物(53)の反応、化合物(55)及び化合物(56)の反応、化合物(58)及び化合物(59)の反応並びに化合物(61)及び化合物(62)の反応は、前記反応式-16の化合物(46)と化合物(47)との反応と同様の条件下に行なうことができる。
- 20

- 化合物(54)を化合物(7d)に導く反応、化合物(57)を化合物(7e)に導く反応、化合物(60)を化合物(9d)に導く反応及び化合物(63)を化合
- 25

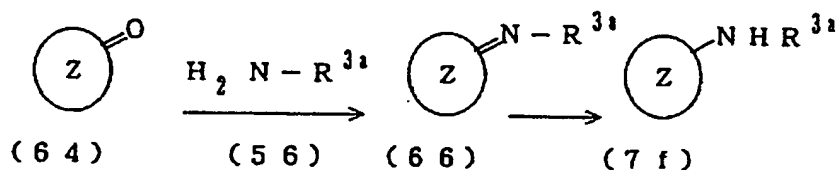
物 (9 e) に導く反応は、前記反応式 - 16 の化合物 (48) を化合物 (3 c) に導く反応と同様の条件下に行なうことができる。

〔反応式 - 19〕

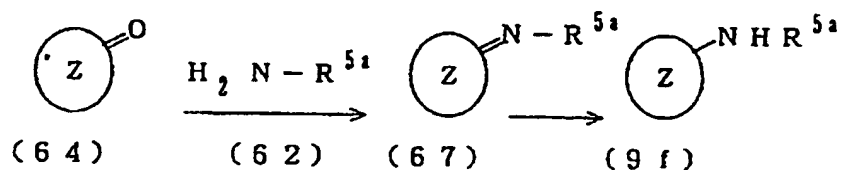
5



10



15



〔式中、 $\textcircled{\text{Z}}$ は、シクロアルキル基を示す。R^{1c}、

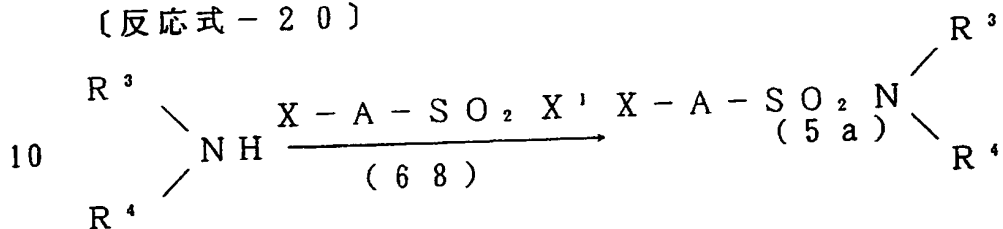
20 R^{3a}、及び R^{5a} は前記に同じ。〕

化合物 (64) と化合物 (50) の反応、化合物 (64) と化合物 (56) の反応及び化合物 (64) と化合物 (62) の反応は、前記反応式 - 16 の化合物 (46) と化合物 (47) との反応と同様の条件下に行
25 なうことができる。

化合物 (65) を化合物 (3e) に導く反応、化合物 (66) を化合物 (7f) に導く反応及び化合物 (67) を化合物 (9f) に導く反応は、前記反応式-16の化合物 (48) の化合物 (3c) に導く反応と同様の条件下に行なうことができる。

出発原料として用いられる化合物 (5) は、例えば以下の方法にて製造される。

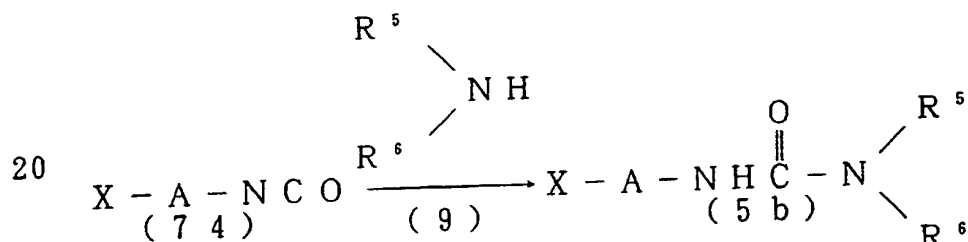
〔反応式-20〕



〔式中 R^3 、 R^4 、 X 、 A 及び X' は前記に同じ。〕

化合物 (7) 及び化合物 (68) の反応は、前記反応式-1の化合物 (2) と化合物 (3) の反応と同様の条件下に行ない得る。

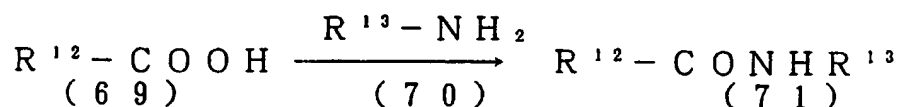
〔反応式-21〕



〔式中、 X 、 A 、 R^5 及び R^6 は前記に同じ。〕

化合物 (74) と化合物 (9) との反応は、前記反応式-4の化合物 (8) と化合物 (9) の反応と同様の条件下に行ない得る。

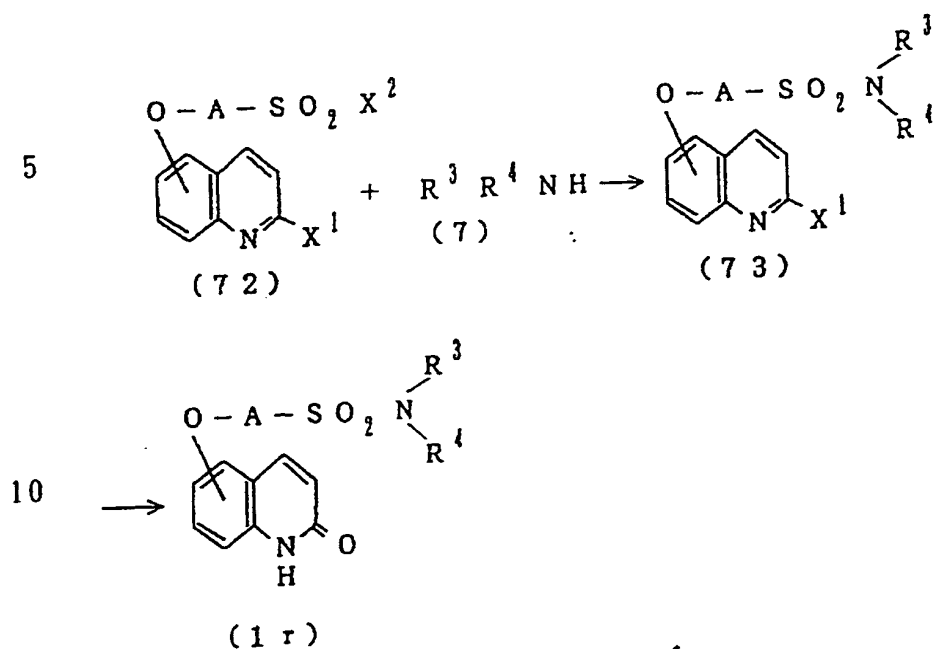
〔反応式－２２〕



- 〔式中 R¹²は置換基として水酸基、低級アルコキシ低級
 5 アルコキシ基、置換基として低級アルコキシ低級アルコ
 キシ基もしくは水酸基を有することのある低級アルキル
 基、低級アルコキシカルボニル基、ピペリジニルカルボ
 ニル基又は置換基としてシクロアルキル低級アルキル基
 を有することのあるアミノカルボニル基を１個有するこ
 10 とのあるピロリジニル基を示す。R¹³は置換基としてシ
 クロアルキル低級アルキル基又は水素原子を示す。〕

- 化合物（６９）と化合物（７０）の反応は、前記反応
 式－６の化合物（１０）と化合物（１２）の反応と同様
 の条件下に行ない得る。該反応で、ピロリジン環の１位
 15 をベンジルオキシカルボニル基等のフェニル低級アルコ
 キシカルボニル基等の保護基で保護し、化合物（７０）
 と反応後、反応式－１６の化合物（４８）の接触水素添
 加の還元反応と同様の条件下に還元して、脱保護化して
 もよい。

〔反応式 - 23〕



15 〔式中 X¹、X²、A、R³ 及び R⁴ は前記に同じ。〕

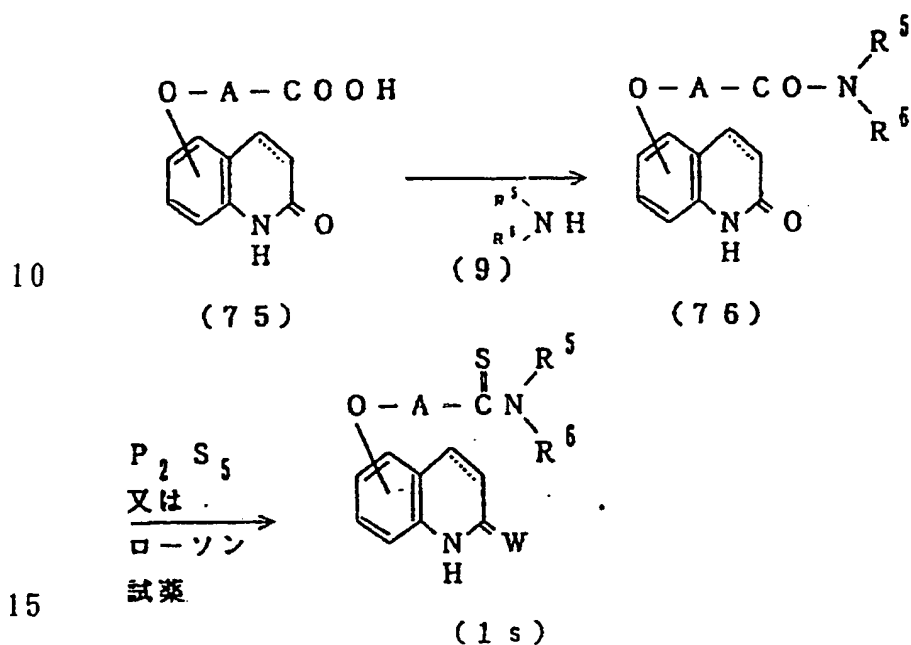
化合物 (72) と化合物 (7) の反応は、前記反応式
 の化合物 (2) と化合物 (3) の反応と同様の条件下
 に行ない得る。

化合物 (73) を化合物 (1r) に導く反応は、酸又
 20 は塩基性化合物の存在下化合物 (73) を加熱すること
 により行ない得る。ここで使用される酸としては、塩酸、
 臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸、酢酸等の有機酸
 等を例示できる。塩基性化合物としては、水酸化ナトリ
 ウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、
 25 炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基を

例示できる。該反応は、通常 50 ～ 150℃、好ましくは 70 ～ 120℃ 付近にて行なわれ、一般に 0.5 ～ 2.4 時間程度にて反応は終了する。

〔反応式 - 24〕

5



〔式中、A、R⁵、R⁶、W及びカルボスチリル骨格の
20 3, 4位の結合は前記に同じ。〕

化合物(75)と化合物(9)の反応は、前記反応式
- 16の化合物(10)と化合物(12)の反応と同様の
条件下に行ない得る。

化合物(76)と五硫化リン又はローソン試薬の反応
25 は、前記反応式- 12の化合物(1n)と五硫化リン又

はローソン試薬の反応と同様の条件下に行ない得る。該反応では、側鎖のアミドのカルボニル基のみか、又は側鎖のアミドのカルボニル基とカルボスチリル骨格の2位のカルボニル基とが同時にチオカルボニル化された化合物5 物が得られる。

R^7 及び R^8 又は R^{10} 及び R^{11} が結合する窒素原子と共に窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介し又は介することなく5又は6員の飽和の複素環を形成し、該複素環上に低級アルコキシ低級アルコキシ基が置換している化合物(1)の場合、 R^9 が低級アルコキシ低級アルコキシ基を有する窒素原子を1〜3個有する5又は6員の飽和又は不飽和の複素環残基である化合物(1)の場合、 R^1 及び R^2 が結合する窒素原子と共に、ピロリジニル基を形成し、該ピロリジニル基上に低級アルコキシ低級アルコキシ基が置換している化合物(1)の場合、 R^1 又は R^3 がピロリジン環上に置換基として低級アルコキシ低級アルコキシ基を少なくとも一つ有するピロリジニル低級アルキル基である化合物(1)の場合、或いは R^5 又は R^6 がピペリジニル環上に置換基として低級アルコキシ低級アルコキシ基を少なくとも一つ有するピペリジニル低級アルキル基の場合、これらを加水分解することにより、それぞれ対応する R^7 及び R^8 又は R^{10} 及び R^{11} が水酸基が置換した上記複素環基である化合物(1)、 R^9 が置換した上記複素環基である化合物(1)、 R^1 又は R^3 がピロリジン環上に置換基として

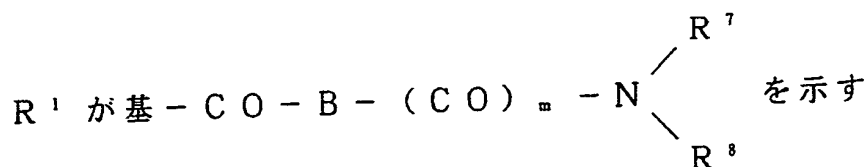
水酸基を少なくとも一つ有するピロリジニル低級アルキル基である化合物(1)、 R^5 又は R^6 がピペリジニル環上に置換基として水酸基を少なくとも有するピペリジニル低級アルキル基である化合物に導くことができる。

- 5 該加水分解反応には、通常加水分解反応条件をいづれも適用できる。該加水分解反応は、通常塩基性化合物、鉍酸、有機酸等の存在下に、適当な溶媒中で行なわれる。塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸カリウム等を、鉍酸
- 10 としては、例えば硫酸、塩酸、硝酸等を、また有機酸としては、例えば酢酸、p-トルエンスルホン酸等の芳香族スルホン酸、三塩化硼素等のルイス酸をそれぞれ挙げる
ことができる。溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセ
- 15 トン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジオキサソ、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸等の溶媒又はそれらの混合溶媒等を挙げる
ことができる。該反応は、通常室温～
- 20 200℃程度、好ましくは室温～150℃付近にて進行し、一般に0.5～30時間程度で終了する。

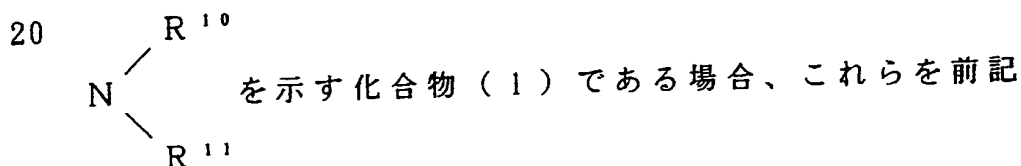
R^1 又は R^3 が低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基である化合物(1)は、これを加水分解することにより対応する R^1 又は R^3 がカルボキシ基置換低級アルキル基である化合物(1)に導くことができる。

- 25 該加水分解反応は、適当な溶媒中又は無溶媒で、酸又

は塩基性化合物の存在下に実施することができる。用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸、ギ酸等の脂肪酸類、これらの混合溶媒等を挙げることができる。酸としては、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸やギ酸、酢酸、芳香族スルホン酸等の有機酸等を挙げることができ、また塩基性化合物としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金属炭酸塩や水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物等を挙げることができる。該反応は、通常室温～200℃程度、好ましくは室温～150℃付近にて好適に進行し、一般に0.5～25時間程度で終了する。



化合物(1)である場合、及び R^3 が基 $-E-CO-$



反応式-15の化合物(37)の還元反応と同様の条件下に還元することにより、それぞれ対応する R^1 が

基 - CH₂ - B - (CO)_m - N $\begin{matrix} \diagup R^7 \\ \diagdown R^8 \end{matrix}$ を示す化合物

5 (1)、R³ が基 - E - CH₂ - N $\begin{matrix} \diagup R^{10} \\ \diagdown R^{11} \end{matrix}$ を示す化合物

(1) に導くことができる。

R⁷ 及び R⁸ 又は R¹⁰ 及び R¹¹ が結合する窒素原子と共に窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介し又は介することなく 5 又は 6 員の飽和の複素環を形成し、該複素環上に低級アルコキシ低級アルコキシ基を少なくとも 1 個有する低級アルキル基が置換している化合物 (1) の場合、R⁹ が低級アルコキシ低級アルコキシ基を少なくとも 1 個有する低級アルキル基を有する窒素原子を 1 ~ 3 個有する 5 又は 6 員の飽和又は不飽和の複素環残基である化合物 (1) の場合、或いは R¹ 及び R² が結合する窒素原子と共にピロリジニル基を形成し、該ピロリジニル基上に低級アルコキシ低級アルコキシ基を少なくとも 1 個有する低級アルキル基が置換している化合物

(1) の場合、これらをそれぞれ前記低級アルコキシ低級アルコキシ基が置換した複素環を有する化合物 (1) の加水分解と同様の条件下に加水分解することにより、対応する R⁷ 及び R⁸ 又は R¹⁰ 及び R¹¹ が結合する窒素原子と共に窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介し又は介することなく 5 又は 6 員の飽和の複素環を形成し、該複素環上に水酸基を少なくとも 1 個有する低級アルキ

ル基が置換している化合物(1)、 R^9 が水酸基を少なくとも1個有する低級アルキル基を有する窒素原子を1～3個有する5又は6員の飽和又は不飽和の複素環残基である化合物(1)、 R^1 及び R^2 が結合する窒素原子と共にピロリジニル基を形成し、該ピロリジニル基上に水酸基を少なくとも1個有する低級アルキル基が置換している化合物(1)に導くことができる。

R^3 、 R^7 又は R^8 が水酸基を有する低級アルキル基である化合物(1)の場合には、該水酸基を一旦テトラヒドロピラニルオキシ基や1,1-ジメチルメチレンジオキシ基等の低級アルキレンジオキシ基等で保護しておき、この保護された化合物を前記反応式-1～反応式-22に示された各種の反応に付し、最後に保護された基を脱保護することにより、 R^3 、 R^7 又は R^8 が水酸基を有する低級アルキル基である所望の化合物(1)に導くこともできる。該脱保護反応は、前記低級アルコキシ低級アルコキシ基が置換した複素環を有する化合物(1)の加水分解と同様の条件下に加水分解することにより行なわれる。

R^7 又は R^8 が水素原子である化合物の場合には、該水素原子が結合している部位を一旦tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基で保護しておき、この保護された化合物を前記反応式-1～反応式-22に示された各種の反応に付し、最後に保護された基を脱保護することにより、 R^7 又は R^8 が水素原子

である所望の化合物（１）に導くこともできる。該脱保護反応は、前記 R^1 又は R^3 が低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基である化合物を加水分解する反応と同様の条件下に加水分解することにより行なわれる。

- 5 本発明の一般式（１）で表わされるカルボスチリル誘導体は、医薬的に許容される酸を作用させることにより容易に酸付加塩とすることができる。該酸としては例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸等の有機酸を挙げることができる。

- また本発明の一般式（１）で表わされるカルボスチリル誘導体のうち酸性基を有する化合物は、医薬的に許容される塩基性化合物を作用させることにより容易に塩を形成させることができる。該塩基性化合物としては例えば
- 15 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等を挙げることができる。

- 斯くして得られる各々の工程での目的化合物は、通常
- 20 分離手段により容易に単離精製することができる。該分離手段としては、例えば溶媒抽出法、稀釈法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

尚本発明は光学異性体も当然に包含するものである。

- 一般式（１）の化合物は通常、一般的な医薬製剤の形
- 25 態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、

- 結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、潤沢剤等の稀釈剤或いは賦形剤を用いて調整される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、
- 5 顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）等が挙げられる。錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、
- 10 ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラ
- 15 ミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第四級アンモニウム塩
- 20 基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が例示できる。更に錠剤は必要に応じ通
- 25 常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、

- 腸溶被錠、フィルムコーティング錠或いは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化
- 5 植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナランカンテン等の崩壊剤等が例示できる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、
- 10 高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げられる。注射剤として調整される場合には液剤及び懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましく、これら液剤、丸剤及び懸濁剤の形態に成形するのに際しては、稀釈剤としてこの
- 15 分野において慣用されているものを全て使用でき、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げられる。尚、この場合等張性の
- 20 溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖或いはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を該製剤中に含有せしめてもよい。
- 25 本発明の医薬製剤中に含有されるべき一般式(1)の

化合物の量は特に限定されず広範囲に選択されるが、通常全組成物中 1 ～ 70 重量%、好ましくは 1 ～ 30 重量%である。

本発明の医薬製剤の投与方法には特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には経口投与される。また注射剤の場合には単独で或いはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更には必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

本発明の医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分である一般式(1)の化合物の量は1日当たり体重1kg当り約0.1～10mgとするのがよい。また、投与単位形態中に有効成分を1～200mg含有するのがよい。

【実施例】

以下に参考例、実施例、薬理試験結果及び製剤例を掲げる。

参考例 1

1-(2-アミノエチル)-4-メトキシメトキシピペリジニル 27 g を室温下、ベンズアルデヒド 15 g のエタノール 300 ml 溶液中に滴下し、同温度で1日攪拌

する。その後反応液に10% Pd-C 5 gを加え室温、
常圧にて水素を吸収させる。反応終了後、触媒を濾去後、
濾液を酢酸エチルで希釈する。10% 塩酸で抽出後、水
層を水酸化カリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチ
5 ルで抽出する。水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒
を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー（溶出液；10% メタノール-クロロホル
ム）にて精製して、25.50 gの1-(2-ベンジル
アミノエチル)-4-メトキシメトキシピペリジンを得
10 る。

淡黄色油状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ;

1.35 - 1.75 (4 H, m)、1.75 - 2.0
(2 H, m)、2.0 - 2.2 (2 H, m)、2.47
15 (2 H, t, $J = 6.1$ Hz)、2.69 (2 H, t,
 $J = 6.1$ Hz)、3.37 (3 H, s)、3.5 -
3.7 (1 H, m)、3.80 (2 H, s)、4.68
(2 H, s)、7.2 - 7.4 (5 H, m)。

参考例 2

20 アニリン・塩酸塩 3.0 g 及びトリエチルアミン 7 ml
のジクロロメタン 30 ml 溶液にクロロアセチルクロリド
1.7 ml を滴下する。室温にて3時間攪拌後、水、飽和
炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウム
で乾燥する。溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチ
25 ル-n-ヘキサンより結晶化し、2.45 g のN-(2

ークロロアセチル) アニリンを淡褐色固体として得る。
得られたN-(2-クロロアセチル) アニリン 2.45
g、4-メトキシメトキシピペリジン 2.8 g、ヨウ化
ナトリウム 2.45 g 及びトリエチルアミン 2.3 ml の
5 アセトニトリル 30 ml の懸濁液を 1.5 時間加熱還流す
る。反応液を酢酸エチルで希釈後、水洗、硫酸マグネシ
ウムで乾燥する。溶媒を留去して、得られた残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチ
ル; n-ヘキサン = 1 : 1) にて精製して、3.64 g
10 の 1-(アニリノカルボニルメチル)-4-メトキシメ
トキシピペリジンを淡黄色油状として得る。

1-(アニリノカルボニルメチル)-4-メトキシメ
トキシピペリジン 3.64 g のテトラヒドロフラン 10
ml 溶液を水素化リチウムアルミニウム 630 mg のテトラ
15 ヒドロフラン 50 ml 懸濁液の中に加え、3 時間加熱還流す
る。その後、反応液に 10% 水酸化カリウム水溶液
1.5 ml 及び水 1.5 ml を加え、酢酸エチル希釈後、濾
過する。濾液の溶媒を留去し、3.41 g の 1-(2-
アニリノエチル)-4-メトキシメトキシピペリジンを
20 得る。

褐色油状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ;

1.6 - 1.7 (2H, m)、1.9 (2H, m)、
2.2 (2H, m)、2.60 (2H, t, J = 6 H
25 z)、2.9 (2H, m)、3.14 (2H, t, J =

6 H z) 、 3 . 3 7 (3 H , s) 、 3 . 6 (1 H , m) 、
4 . 6 9 (2 H , s) 、 6 . 7 (2 H , m) 、 7 . 1 8
(2 H , d d , J = 7 . 3 H z , 8 . 5 H z) 。

参考例 3

5 1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - メトキシメトキシ
 シー L - プロリン 19 . 3 g 、 シクロヘキシルメチルア
 ミン 8 . 5 ml 及び N - ヒドロキシコハク酸イミド 7 . 5
 g のジオキサン 200 ml 溶液に室温にてジシクロヘキシ
 ルカルボジイミド 13 . 4 g を加え、同温度にて、2 時
10 間攪拌後、60 °C で 1 時間加熱する。放冷後濾過し、濾
 液の溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラム
 クロマトグラフィー（溶出液：5 % メタノール / クロロ
 ホルム）にて精製して、21 . 2 g の N - （1 - ベンジ
 ルオキシカルボニル - 4 - メトキシメトキシ - L - プロ
15 リル） - N - シクロヘキシルメチルアミンを淡黄色油状
 として得る。

 得られた N - （1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 -
 メトキシメトキシ - L - プロリル） - N - シクロヘキシ
 ルメチルアミン 21 . 2 g のエタノール 200 ml 溶液に
20 10 % Pd - C 2 g を加え、3 時間水素添加する。触媒
 を濾去後、濾液を留去して、14 . 9 g の N - （4 - メ
 トキシメトキシ - L - プロリル） - N - シクロヘキシル
 メチルアミンを得る。

淡黄色油状

25 ¹H - NMR (CDCl₃) δ ;

0.9 - 1.8 (11 H, m)、2.0 (1 H, m)、
 2.5 (1 H, m)、2.96 (1 H, dd, J =
 3.8 Hz, 12.5 Hz)、3.08 (2 H, dd、
 J = 6.5 Hz, 12.5 Hz)、3.24 (1 H, d,
 5 J = 12.5 Hz)、3.37 (3 H, s)、4.15
 (1 H, t, J = 8.3 Hz)、4.3 (1 H, m)、
 4.62 (1 H, d, J = 7 Hz)、4.66 (1 H,
 d, J = 7 Hz)、7.94 (1 H, br)。

参考例 4

10 1 - (2 - アミノエチル) - 4 - メトキシメトキシピ
 ペリジン 3 g 及びシクロオクタノン 2 g を用いて、参考
 例 1 と同様にして、1 - (2 - シクロオクチルアミノエ
 チル) - 4 - メトキシメトキシピペリジン 4.3 g を得
 る。

15 淡黄色油状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

1.3 - 2.0 (18 H, m)、2.05 - 2.2
 (2 H, m)、2.44 (2 H, t, J = 6.1 Hz)、
 2.55 - 2.85 (5 H, m) 3.37 (3 H, s)、
 20 3.5 - 3.65 (1 H, m) 4.68 (2 H, s)。

参考例 5

1 - (2 - シクロオクチルアミノエチル) - 4 - メト
 キシメトキシピペリジン 1.19 g 及びトリエチルアミ
 ン 0.67 ml のジクロロメタン 10 ml 溶液に 0 °C にて 3
 25 - クロロプロパンスルホニルクロリド 0.49 ml を滴下

する。その後室温にて1日攪拌後、反応液を水洗する。

硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去する。得られた

残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：2%

メタノール／ジクロロメタン）にて精製して、1.2 g

5 の1- {2- [N- (3-クロロプロピルスルホニル)
-N-シクロオクチルアミノ] エチル} -4-メトキシ
メトキシピペリジンを得る。

淡黄色油状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

10 1.35 - 2.05 (18 H, m)、2.15 -
2.35 (4 H, m)、2.57 (2 H, t)、2.7
- 2.9 (2 H, m)、3.16 (2 H, t,
J = 7.6 Hz)、3.27 (2 H, t,
J = 7.0 Hz)、3.37 (3 H, s)、3.55 -
15 3.7 (1 H, m)、3.69 (2 H, t,
J = 6 Hz)、3.75 - 3.9 (1 H, m)、
4.68 (2 H, s)。

参考例 6

6- (4-クロロブトキシ) カルボスチリル

20 53.3 g 及び亜硫酸ナトリウム 32 g の水 500 ml 及
びエタノール 200 ml 溶液を1日加熱還流する。放冷3
日後、濾液を希塩酸で酸性とし溶媒を留去する。得られ
た残渣に水を加え析出物を濾取して、47.5 g の6-
25 (4-ヒドロキシスルホニルブトキシ) カルボスチリル
を得る。白色粉末状。

参考例 7

6 - (4 - ヒドロキシスルホニルブトキシ) カルボスチリル 47.5 g にオキシ塩化リン 300 g を加え、5 時間加熱還流する。オキシ塩化リンを減圧留去し、得られた残渣をクロロホルムで希釈する。次に氷を加え、有機層を分取、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去する。n - ヘキサンで結晶化して、48.17 g の 4 - (2 - クロロ - 6 - キノリルオキシ) ブチルスルホニルクロリドを得る。

10 白色粉末状。

参考例 8

1 - [2 - (2 - クロロベンジルアミノ) エチル] - 4 - メトキシメトキシピペリジン 1.6 g 及びトリエチルアミン 1 ml のジクロロメタン 25 ml 溶液に、4 - (2 - クロロ - 6 - キノリルオキシ) ブチルスルホニルクロリド 1.75 g を 0 °C にて加え、室温にて 1 日攪拌する。反応液を水洗後硫酸マグネシウムにて乾燥する。溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 3 % メタノール / ジクロロメタン) にて精製して、2.63 g の 2 - クロロ - 6 - [4 - {N - (2 - クロロベンジル) - N - [2 - (4 - メトキシメトキシ - 1 - ピペリジニル) エチル] アミノスルホニル} ブトキシ] キノリンを得る。

淡黄色油状

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ;

7. 80 - 8. 05 (2 H, m)、7. 58 (1 H, d, J = 7. 4 Hz)、7. 15 - 7. 45 (5 H, m)、7. 07 (1 H, d, J = 2. 6 Hz)、4. 65 (2 H, s)、4. 60 (2 H, s)、4. 12 (2 H, t, J = 5. 8 Hz)、3. 45 - 3. 60 (1 H, m)、3. 10 - 3. 45 (7 H, m)、2. 60 - 2. 80 (2 H, m) 2. 44 (2 H, t, J = 6. 2 Hz)、1. 92 - 2. 22 (6 H, m)、1. 75 - 1. 92 (2 H, m)、1. 45 - 1. 75 (2 H, m)。

10 参考例 9

6 - (4 - クロロブトキシ) カルボスチリル 30 g、ベンジルアミン 103 ml 及びヨウ化ナトリウム 33 g のジメチルホルムアミド 300 ml 懸濁液を 80 °C にて 8 時間加熱攪拌する。放冷後、反応液を水に注ぎ込み、析出結晶を濾取する。水、ジエチルエーテルにて洗浄して、29. 1 g の 6 - (4 - ベンジルアミノブトキシ) カルボスチリルを得る。

淡黄色粉末状。

参考例 10

20 二硫化炭素 0. 3 g 及び水酸化ナトリウム 0. 4 g の水溶液 10 ml に 0 °C にて、6 - (3 - アミノプロポキシ) カルボスチリル塩酸塩 1. 28 g を加える。その後 80 °C にて約 2 時間攪拌後、35 °C でクロロ炭酸エチル 0. 55 g を加え、更に 30 分攪拌する。反応液を水に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出する。硫酸マグネシウム

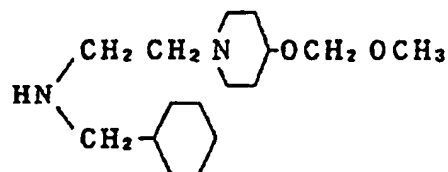
にて乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣に、ジエチル
 エーテルを加え、析出結晶を濾取し、その後シリカゲル
 カラムクロマトグラフィー（溶出液；3.3%メタノー
 ル/ジクロロメタン）にて精製して、6-（3-イソチ
 5 オシアナトプロポキシ）カルボスチリル0.22gを得
 る。

参考例 1 1

- 1- [2-（シクロオクチルメチルアミノ）エチル]
 -4-メトキシメトキシピペリジン3.13g及び3-
 10 クロロプロパンイソシアナート1.0mlのジクロロメタ
 ン20ml溶液を3時間室温にて攪拌する。溶媒を減圧留
 去して、4.2gのN-シクロオクチルメチル-N-
 [2-（4-メトキシメトキシ-1-ピペリジニル）エ
 チル]-N'-（3-クロロプロピル）ウレアを得る。
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ;
 1.15-1.8 (15H, m)、1.85-2.2
 (6H, m)、2.25-2.4 (2H, m)、
 2.51 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$)、2.75-
 2.85 (2H, m)、3.10 (2H, d,
 20 $J=7.5\text{ Hz}$)、3.25-3.3 (4H, m)、
 3.37 (3H, s)、3.55-3.7 (3H, m)、
 4.68 (2H, s)。
- 適当な出発原料を用い、参考例1, 2及び5と同様に
 して下記表1～表14に示す化合物を得る。

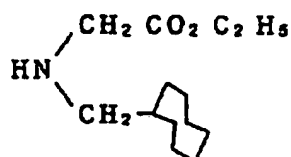
【表 1】

参考例12


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$;

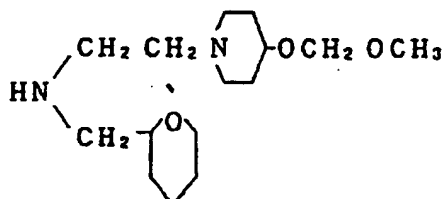
0. 8-2. 0 (15H, m)、2. 13 (2H, m)、2. 44 (4H, m)、
2. 66 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)、2. 75 (2H, m)、3. 37 (3H, s)、
3. 57 (1H, m)、4. 68 (2H, s)

参考例13


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$;

1. 28 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)、1. 4-1. 9 (15H, m)、2. 42
(2H, d, $J=6.5\text{Hz}$)、3. 39 (2H, s)、4. 19 (2H, q,
 $J=7.2\text{Hz}$)

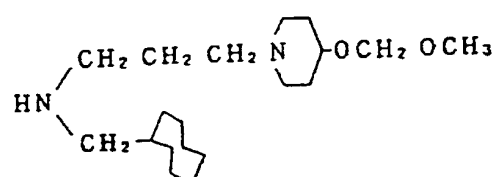
参考例14


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$;

1. 2-2. 0 (12H, m)、2. 1 (2H, m)、2. 47 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$)、
2. 6-2. 8 (2H, m)、2. 70 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$)、
3. 37 (3H, s)、3. 42 (2H, m)、3. 57 (1H, m)、3. 96
(1H, m)、4. 68 (2H, s)

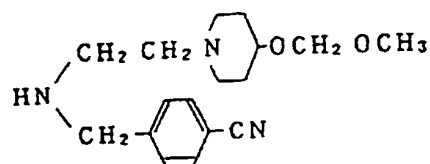
【表 2】

参考例 15


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$:

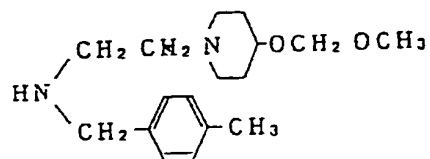
1. 2-2. 0 (21H, m)、2. 1 (2H, m)、2. 3-2. 7 (6H, m)、
2. 8 (2H, m)、3. 38 (3H, s)、3. 6 (1H, m)、4. 70
(2H, s)

参考例 16


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$:

1. 6 (2H, m)、1. 9 (2H, m)、2. 1 (2H, m)、2. 48 (2H, t,
 $J=6\text{Hz}$)、2. 67 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)、2. 7 (2H, m)、3. 37
(3H, s)、3. 6 (1H, m)、3. 86 (2H, s)、4. 68 (2H, s)、
7. 43 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)、7. 61 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

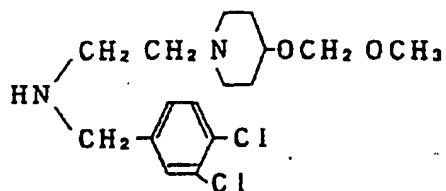
参考例 17


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$:

1. 6 (2H, m)、1. 8 (2H, m)、2. 1 (2H, m)、2. 33 (3H, s)、
2. 47 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)、2. 68 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)、2. 7
(2H, m)、3. 37 (3H, s)、3. 6 (1H, m)、3. 76 (2H, s)、
4. 68 (2H, s)、7. 12 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)、7. 20 (2H, d,
 $J=8\text{Hz}$)

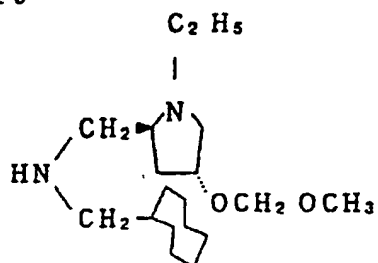
【表 3】

参考例 18

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1. 6 (2H, m)、1. 9 (2H, m)、2. 12 (2H, m)、2. 47 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)、2. 65 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)、2. 7 (2H, m)、3. 37 (3H, s)、3. 6 (1H, m)、3. 76 (2H, s)、4. 68 (2H, s)、7. 15 (1H, dd, $J=2\text{Hz}, 8\text{Hz}$)、7. 38 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)、7. 43 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

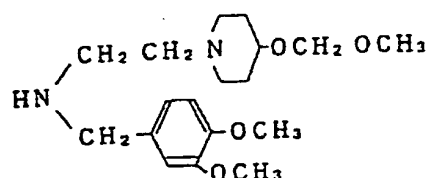
参考例 19

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1. 07 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)、1. 2-1. 7 (17H, m)、1. 9 (2H, m)、2. 3 (2H, m)、2. 40 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$)、2. 53 (1H, dd, $J=6.5\text{ Hz}$, 11.5 Hz)、2. 7-2. 9 (3H, m)、3. 36 (3H, s)、3. 43 (1H, dd, $J=6.2\text{ Hz}$, 9.8 Hz)、4. 2 (1H, m)、4. 62 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$)、4. 65 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$)

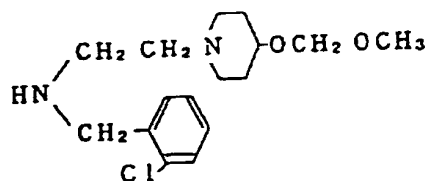
【表 4】

参考例 20

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

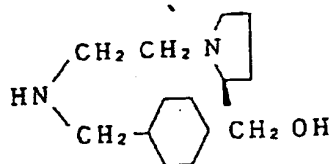
1. 6 (2H. m)、1. 8 (2H. m)、2. 1 (2H. m)、2. 45 (2H. t, $J=6\text{Hz}$)、2. 68 (2H. t, $J=6\text{Hz}$)、2. 7 (2H. m)、3. 37 (3H. s)、3. 5 (1H. m)、3. 75 (2H. s)、3. 87 (3H. s)、3. 89 (3H. s)、4. 68 (2H. s)、6. 8 (3H. m)

参考例 21

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1. 6 (2H. m)、1. 8 (2H. m)、2. 1 (2H. m)、2. 48 (2H. t, $J=6\text{Hz}$)、2. 69 (2H. t, $J=6\text{Hz}$)、2. 7 (2H. m)、3. 37 (3H. s)、3. 6 (1H. m)、3. 89 (2H. s)、4. 67 (1H. s)、7. 18-7. 24 (2H. m)、7. 34-7. 40 (2H. m)

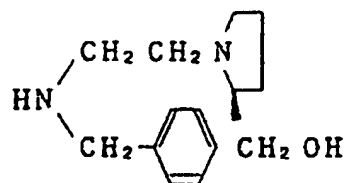
参考例 22

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0. 80-1. 00 (2H. m)、1. 10-1. 90 (13H. m)、2. 30-2. 95 (8H. m)、3. 10-3. 20 (1H. m)、3. 30-3. 40 (1H. m)、3. 50-3. 80 (1H. m)

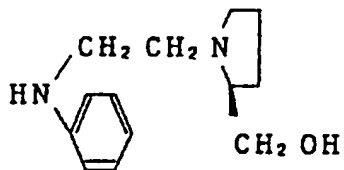
【表 5】

参考例23


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$;

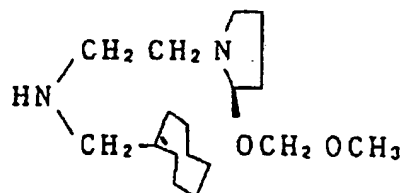
1. 60-1.95 (5H, m)、2.25-3.20 (7H, m)、3.35-3.90 (4H, m)、7.20-7.40 (5H, m)

参考例24


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$;

1. 50-2.00 (4H, m)、2.25-2.40 (1H, m)、2.55-2.70 (2H, m)、3.00-3.65 (6H, m)、6.55-6.75 (3H, m)、7.10-7.30 (2H, m)

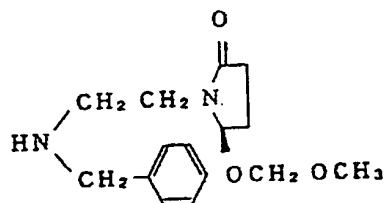
参考例25


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$;

1. 20-2.00 (19H, m)、2.15-2.75 (7H, m)、2.90-3.20 (2H, m)、3.36 (3H, s)、3.40-3.60 (2H, m)、4.63 (2H, s)

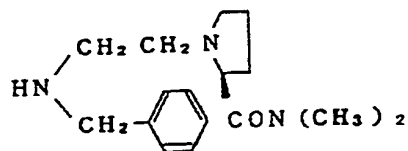
【表 6】

参考例 26


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$:

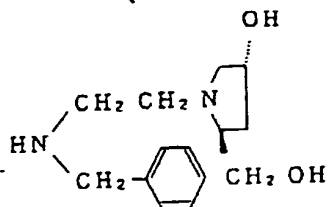
1. 80-2. 65 (7H, m)、2. 85-3. 00 (1H, m)、3. 25-3. 95 (9H, m)、4. 40-4. 70 (2H, m)、7. 20-7. 45 (5H, m)

参考例 27


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$:

1. 70-2. 15 (4H, m)、2. 25-2. 40 (1H, m)、2. 60-2. 80 (4H, m)、2. 94 (3H, s)、3. 04 (3H, s)、3. 16 (1H, br t, $J=6.5\text{Hz}$)、3. 36 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$ 、 6.5Hz)、3. 48 (2H, s)、3. 75-3. 90 (2H, m)、7. 20-7. 40 (5H, m)

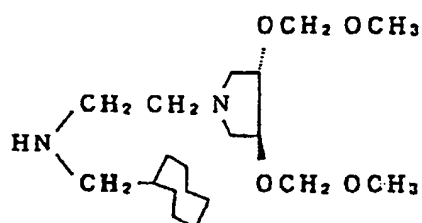
参考例 28


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$:

1. 75-2. 00 (2H, m)、2. 20-2. 80 (7H, m)、2. 85-3. 15 (2H, m)、3. 25-3. 50 (2H, m)、3. 60-3. 80 (3H, m)、4. 35-4. 40 (1H, m)、7. 20-7. 40 (5H, m)

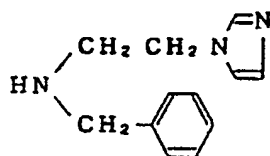
【表 7】

参考例 29


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$:

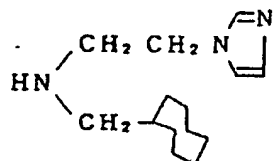
1. 20-1.90 (15H, m)、2. 30-2.70 (7H, m)、2. 80-2.95 (2H, m)、3. 37 (6H, s)、3. 70-3.85 (2H, m)、4. 13 (2H, br s)、4. 65 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$)、4. 71 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$)

参考例 30


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$:

2. 97 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)、3. 77 (2H, s)、4. 05 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)、6. 95 (1H, s)、7. 07 (1H, s)、7. 20-7.45 (5H, m)、7. 51 (1H, s)

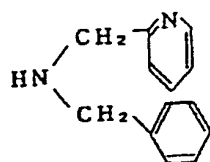
参考例 31


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$:

1. 00-1.70 (15H, m)、2. 34 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$)、2. 87 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)、3. 98 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)、6. 89 (1H, s)、7. 00 (1H, s)、7. 45 (1H, s)

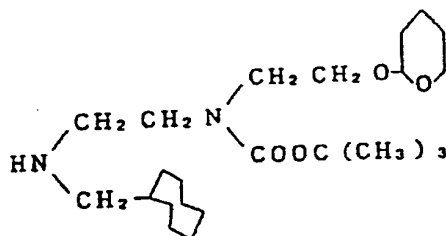
【表 8】

参考例 3 2

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

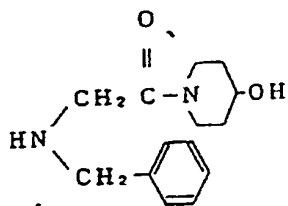
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
3.85 (2H. s)、3.93 (2H. s)、7.10-7.40 (7H. m)、
7.64 (1H. dt. $J=7.5\text{Hz}$, 2Hz)、8.56 (2H. brd.
 $J=5\text{Hz}$)

参考例 33

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

¹H-NMR (CDCl₃) δ:
1. 20-1. 80 (21H, m)、1. 46 (9H, s)、2. 43 (2H, d, J=6. 5Hz)、2. 76 (2H, t, J=6. 5Hz)、3. 30-3. 60 (6H, m)、3. 75-3. 90 (2H, m)、4. 59 (1H, br s)

参考例 34

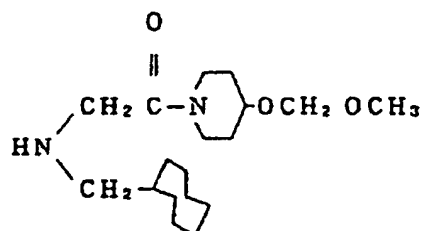
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1. 44 (2H. brs)、1. 76 (6H. brs)、3. 00-3. 20 (2H. m)、3. 35 (2H. s)、3. 45-3. 60 (1H. m)、3. 75 (2H. s)、3. 80-3. 95 (1H. m)、3. 95-4. 10 (1H. m)、7. 15-7. 35 (5H. m)

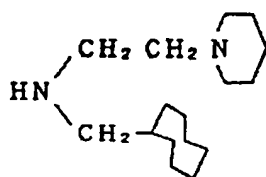
【表 9】

参考例 35


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$:

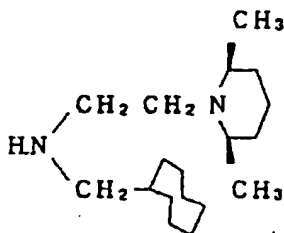
1. 15-1.80 (15H, m)、1.80-2.00 (2H, m)、2.10 (2H, brs)、2.43 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$)、3.20-3.35 (2H, m)、3.38 (3H, s)、3.43 (2H, s)、3.60-3.70 (1H, m)、3.75-3.90 (1H, m)、3.90-4.05 (1H, m)、4.70 (2H, s)

参考例 36


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$:

1.20-1.80 (21H, m)、2.30-2.45 (9H, m)、2.68 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)

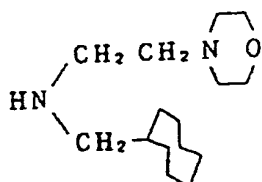
参考例 37


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$:

1.14 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$)、1.20-1.80 (21H, m)、2.40-2.55 (4H, m)、2.60-2.80 (4H, m)

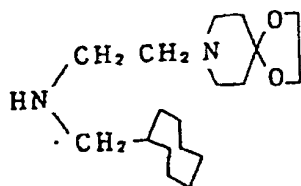
【表 10】

参考例38


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$:

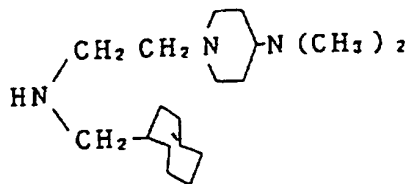
1. 2.0-1.70 (14H, m)、2.40-2.85 (12H, m)、3.70 (4H, t, $J=6\text{Hz}$)

参考例39


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$:

1. 2.0-1.80 (19H, m)、2.40-2.60 (9H, m)、2.68 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)、3.95 (4H, s)

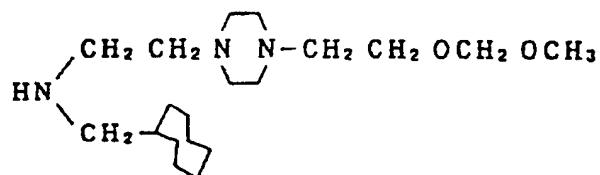
参考例40


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$:

1. 2.0-2.20 (22H, m)、2.27 (6H, s)、2.35-2.50 (4H, m)、2.67 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)、2.93 (2H, brd, $J=12\text{Hz}$)

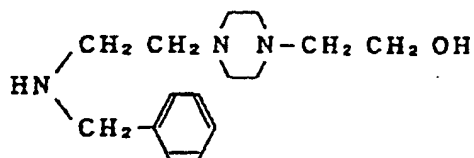
【表 1 1】

参考例 4 1


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$:

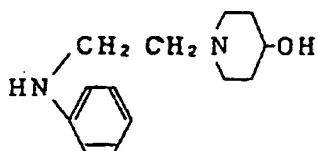
1. 20-1.80 (15H, m)、2.35-2.70 (16H, m)、3.36 (3H, s)、3.66 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)、4.64 (2H, s)

参考例 4 2


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$:

1.50-2.00 (5H, m)、2.40-2.65 (11H, m)、2.70 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)、3.60 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)、7.20-7.40 (5H, m)

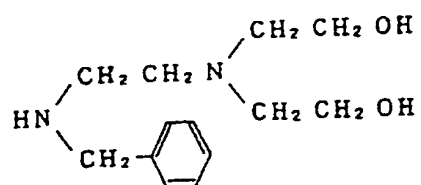
参考例 4 3


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$:

1.40-2.00 (10H, m)、2.17 (2H, br t, $J=9\text{Hz}$)、2.62 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)、2.70-2.90 (2H, m)、3.15 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)、3.65-3.80 (2H, m)、4.30 (1H, br s)、6.60-6.75 (3H, m)、7.15-7.30 (2H, m)

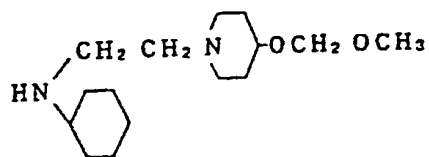
【表 1 2】

参考例 4 4


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O)} \delta:$

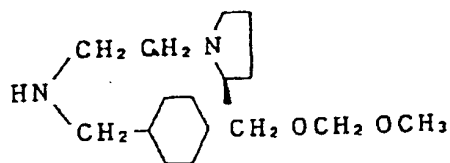
2. 60-2. 80 (8H, m)、3. 58 (4H, t, $J=5\text{Hz}$)、3. 77 (2H, s)、7. 20-7. 50 (5H, m)

参考例 4 5


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta:$

1. 0-2. 0 (14H, m)、2. 05-2. 2 (2H, m)、2. 3-2. 5 (3H, m)、2. 6-2. 8 (4H, m)、3. 70 (3H, s)、3. 5-3. 65 (1H, m)、4. 68 (2H, s)

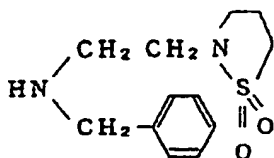
参考例 4 6


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta:$

0. 8-2. 0 (15H, m)、2. 25 (1H, dd)、2. 4-2. 55 (2H, m)、2. 55-2. 95 (4H, m)、3. 0-3. 15 (2H, m)、3. 37 (3H, s)、3. 40-3. 55 (2H, m)、4. 64 (2H, s)

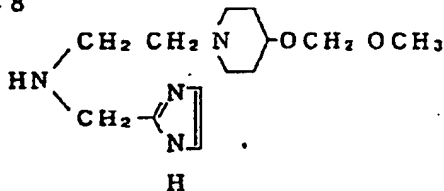
【表 1 3】

参考例 47


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$;

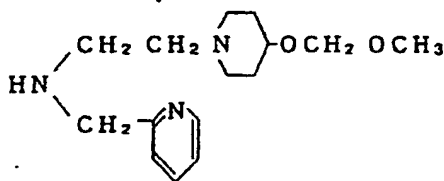
2. 25-2. 4 (2H, m)、2. 84 (2H, t, $J=6. 3\text{Hz}$)、3. 10-3. 30 (6H, m)、3. 82 (2H, s)、7. 20-7. 45 (5H, m)

参考例 48


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$;

1. 6-1. 75 (2H, m)、1. 9-2. 05 (2H, m)、2. 15-2. 35 (2H, m)、2. 49 (2H, t, $J=9. 3\text{Hz}$)、2. 7-2. 8 (4H, m)、3. 37 (3H, s)、3. 6-3. 75 (1H, m)、3. 96 (2H, s)、4. 68 (2H, s)、6. 97 (2H, s)

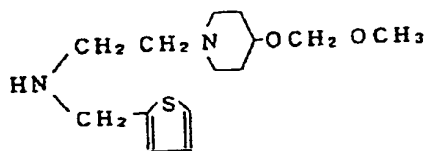
参考例 49


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$;

1. 5-1. 75 (2H, m)、1. 8-2. 0 (2H, m)、2. 05-2. 2 (2H, m)、2. 4-2. 85 (6H, m)、3. 37 (3H, s)、3. 5-3. 65 (1H, m)、3. 93 (2H, s)、4. 68 (2H, s)、7. 15 (1H, dt, $J=5\text{Hz}, 2\text{Hz}$)、7. 25 (1H, dd)、7. 64 (1H, dt, $J=5\text{Hz}, 2\text{Hz}$)、8. 55 (1H, dd)

【表 1 4】

参考例 50

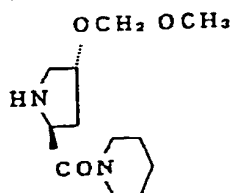
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1. 55-1. 7 (2H. m)、1. 8-1. 95 (2H. m)、2. 05-2. 15 (2H. m)、2. 47 (2H. t. $J=6\text{Hz}$)、2. 65-2. 8 (4H. m)、3. 36 (3H. s)、3. 5-3. 65 (1H. m)、4. 0 (2H. s)、4. 67 (2H. s)、6. 85-7. 0 (2H. m)、7. 2 (1H. dd. $J=1. 5\text{Hz}$ 、5Hz)

適当な出発原料を用い、参考例 3 と同様にして下記表表 1 5 に示す化合物を得る。

【表 1 5】

参考例 51

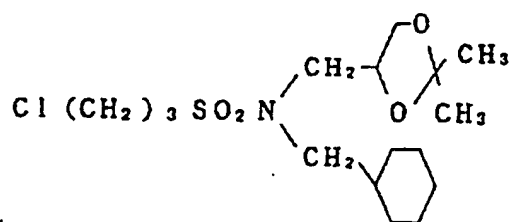
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1. 5-1. 7 (6H. m)、1. 87 (1H. m)、2. 16 (1H. ddd. $J=1. 9\text{Hz}$ 、7. 5Hz、13. 2Hz)、2. 93 (1H. dd. $J=3. 5\text{Hz}$ 、11. 9Hz)、3. 39 (3H. s)、3. 3-3. 5 (3H. m)、3. 6 (2H. m)、4. 09 (1H. t. $J=8\text{Hz}$)、4. 3 (1H. m)、4. 65 (2H. s)

適当な出発原料を用い、参考例 5 と同様にして下記表 1 6 ~ 表 2 2 に示す化合物を得る。

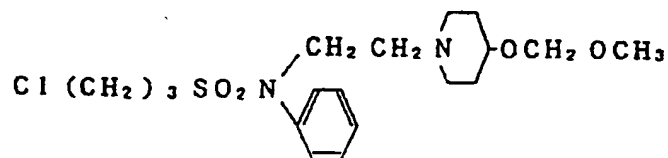
【表 1 6】

参考例52


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$;

0.85-1.05 (2H, m)、1.1-1.3 (3H, m)、1.35 (3H, s)、
1.45 (3H, s)、1.65-1.85 (6H, m)、2.25-2.35 (2H, m)、
3.05-3.4 (6H, m)、3.6-3.75 (3H, m)、4.05-
4.15 (1H, m)、4.25-4.4 (1H, m)

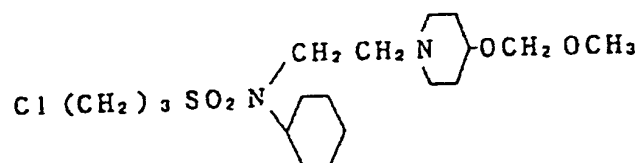
参考例53


 $^1\text{H-NMR (CDCl}_3) \delta$;

1.55-1.75 (2H, m)、1.8-1.95 (2H, m)、2.15-2.25
(2H, m)、2.31 (2H, dd)、2.45 (2H, d, $J=6.7\text{Hz}$)、
2.65-2.85 (2H, m)、3.28 (2H, t, $J=7.75\text{Hz}$)、3.36
(3H, s)、3.5-3.65 (1H, m)、3.66 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$)、
3.81 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$)、4.66 (2H, s)、7.3-7.5
(5H, m)

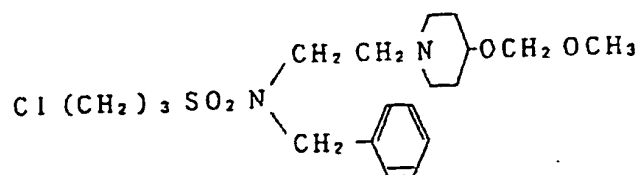
【表 1 7】

参考例 54


 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1. 0-2. 0 (14H, m)、2. 15-2. 35 (4H, m)、2. 52 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$)、2. 25-2. 37 (2H, m)、3. 19 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$)、3. 30 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$)、3. 37 (3H, s)、3. 45-3. 65 (2H, m)、3. 48 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$)、4. 68 (2H, s)

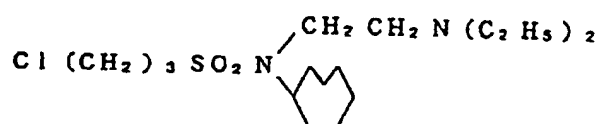
参考例 55


 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1. 45-1. 7 (2H, m)、1. 82-1. 95 (2H, m)、2. 05-2. 2 (2H, m)、2. 30-2. 35 (2H, m)、2. 41 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$)、2. 67-2. 8 (2H, m)、3. 25-3. 37 (4H, m)、3. 37 (3H, s)、3. 5-3. 65 (1H, m)、3. 69 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$)、4. 46 (2H, s)、4. 67 (2H, s)、7. 30-7. 42 (5H, m)

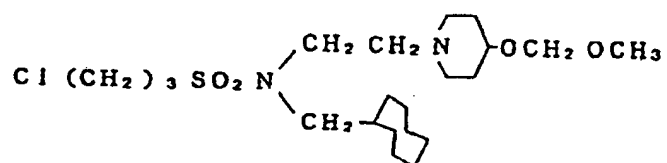
【表 1 8】

参考例 56


 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta;$

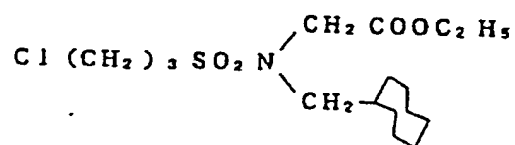
1. 04 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$)、1. 37-2. 10 (12H, m)、2. 23-2. 35 (2H, m)、2. 5-2. 72 (6H, m)、3. 1-3. 3 (4H, m)、3. 6-3. 75 (3H, m)

参考例 57


 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta;$

1. 2-2. 1 (19H, m)、2. 3-2. 45 (2H, m)、3. 16 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$)、3. 25-3. 45 (7H, m)、3. 55-3. 65 (1H, m)、3. 7 (2H, t)、3. 8-4. 0 (2H, m)、4. 16 (2H, s)、4. 70 (2H, s)

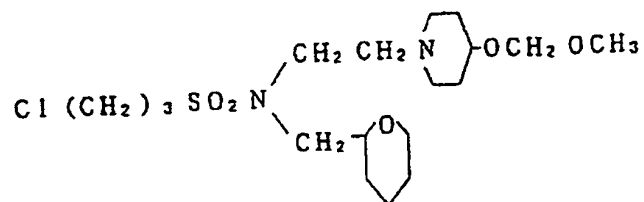
参考例 58


 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta;$

1. 18-1. 87 (18H, m)、2. 27-2. 42 (2H, m)、3. 10 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$)、3. 29 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$)、3. 68 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$)、4. 09 (2H, s)、4. 22 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$)

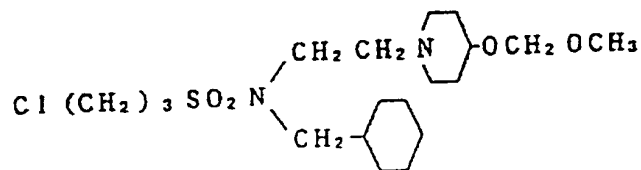
【表 1 9】

参考例 59

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1. 15-1. 7 (8H. m)、1. 8-1. 95 (2H. m)、2. 15-2. 35 (4H. m)、2. 5-2. 65 (2H. m)、2. 75-2. 85 (2H. m)、3. 2-3. 6 (12H. m)、3. 67 (2H. t, $J=6.3\text{Hz}$)、3. 9-4. 05 (1H. m)、4. 68 (2H. s)

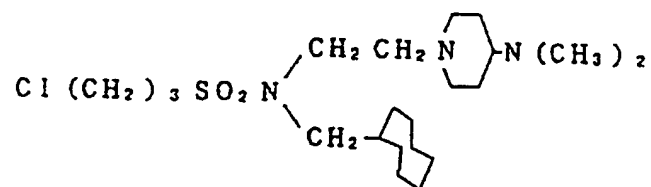
参考例 60

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0. 85-2. 0 (15H. m)、2. 15-2. 4 (4H. m)、2. 51 (2H. t, $J=6.7\text{Hz}$)、2. 73-2. 87 (2H. m)、3. 0 (2H. d, $J=7.4\text{Hz}$)、3. 24 (2H. t, $J=7.7\text{Hz}$)、3. 3-3. 45 (5H. m)、3. 55-3. 65 (1H. m)、3. 68 (2H. t, $J=6.2\text{Hz}$)、4. 68 (2H. s)

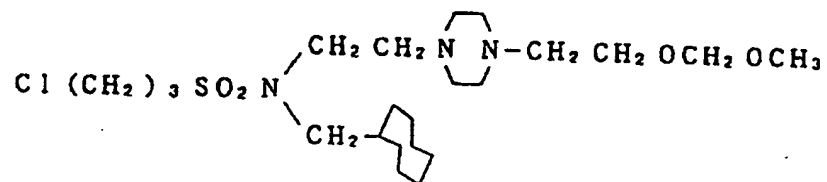
【表 20】

参考例 61


 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta;$

1. 15-1. 9 (21H, m)、1. 95-2. 1 (2H, m)、2. 25-2. 35 (8H, m)、2. 51 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$)、2. 9-3. 05 (3H, m)、3. 22 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$)、3. 34 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$)、3. 69 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$)

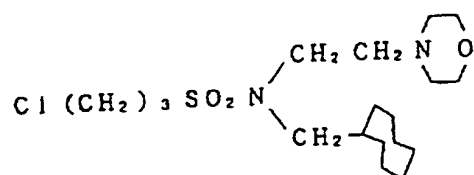
参考例 62


 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta;$

1. 18-1. 95 (15H, m)、2. 2-2. 37 (2H, m)、2. 4-2. 7 (12H, m)、3. 01 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$)、3. 25 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$)、3. 3-3. 45 (5H, m)、3. 6-3. 75 (4H, m)、4. 64 (2H, s)、

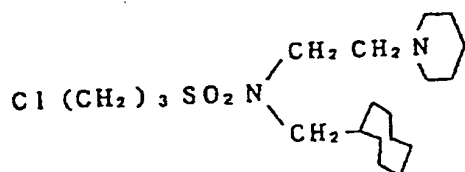
【表 2 1】

参考例 63


 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta:$

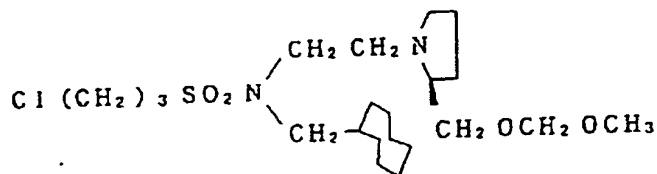
1. 15-1.9 (15H, m)、2. 2-2.4 (2H, m)、2. 4-2.6 (6H, m)、3. 02 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$)、3. 26 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$)、3. 36 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$)、3. 6-3.8 (6H, m)

参考例 64


 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta:$

1. 15-2.15 (21H, m)、2. 20-2.65 (8H, m)、3. 01 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$)、3. 26 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$)、3. 35 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$)、3. 68 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$)

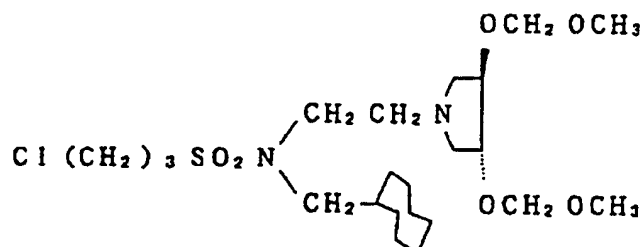
参考例 65


 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta:$

1. 15-2.0 (19H, m)、2. 1-2.5 (4H, m)、2. 6-2.75 (1H, m)、2. 9-3.57 (13H, m)、3. 68 (2H, t, $J=3.8\text{Hz}$)、4. 63 (2H, s)

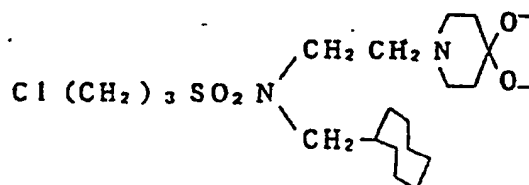
【表 2 2】

参考例 66


¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1. 15-1. 8 (15H, m)、2. 2-2. 35 (2H, m)、2. 5-2. 8 (4H, m)、2. 85-3. 05 (4H, m)、3. 25-3. 4 (10H, m)、3. 68 (2H, t, J=6. 3Hz)、4. 12 (2H, t, J=4. 2Hz)、4. 6-4. 75 (4H, m)

参考例 67


¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1. 15-1. 85 (19H, m)、2. 25-2. 35 (2H, m)、2. 5-2. 65 (6H, m)、3. 02 (2H, d, J=7. 6Hz)、3. 24 (2H, t, J=7. 6Hz)、3. 35 (2H, t, J=6. 6Hz)、3. 68 (2H, t, J=6. 2Hz)、3. 95 (4H, s)

実施例 1

6 - (4 - ブロモブトキシ) カルボスチリル 800 mg、
 1 - (2 - ベンジルアミノエチル) - 4 - メトキシメト
 キシピペリジン 700 mg 及び炭酸水素ナトリウム 330
 5 mg のジメチルホルムアミド 20 ml 懸濁液を 100 °C にて
 6 時間加熱攪拌する。放冷後、反応液に水を加え、デカ
 ントにより油状物質を得る。このものをクロロホルムに
 溶解し、水洗、硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒を留去し
 て、1.07 g の 6 - [4 - {N - [2 - (4 - メトキシ
 10 シメトキシ - 1 - ピペリジニル) エチル] - N - ベンジ
 ルアミノ} ブトキシ] カルボスチリルを得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ;

1.5 - 1.9 (8 H, m)、2.12 (2 H, m)、
 2.5 (4 H, m)、2.6 (2 H, m)、2.7
 15 (2 H, m)、3.36 (3 H, s)、3.6 (1 H,
 m)、3.60 (2 H, s)、3.95 (2 H, t,
 $J = 6 \text{ Hz}$)、4.67 (2 H, s) 6.71 (1 H,
 d, $J = 9.5 \text{ Hz}$)、6.93 (1 H, d,
 $J = 2.5 \text{ Hz}$)、7.12 (1 H, dd,
 20 $J = 2.5 \text{ Hz}, 9 \text{ Hz}$)、7.2 - 7.3
 (6 H, m)。

実施例 2

1.07 g の 6 - [4 - {N - [2 - (4 - メトキシ
 メトキシ - 1 - ピペリジニル) エチル] - N - ベンジ
 25 ルアミノ} ブトキシ] カルボスチリルのメタノール 10 ml 溶

液に 10 % 塩酸 10 ml を加え室温にて 1 日攪拌する。反応液をクロロホルムで洗浄後、10 % 水酸化カリウム水溶液でアルカリ性とし、クロロホルムで抽出する。水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去する。得られた
5 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；5 % メタノール／クロロホルム）で精製後、酢酸エチル－ジエチルエーテルより再結晶して、330 mg の 6－
[4－{N－[2－（4－ヒドロキシ－1－ピペリジニル）エチル]－N－ベンジルアミノ}ブトキシ]カルボ
10 スチリルを得る。

白色粉末状

mp 126－131℃。

実施例 3

6－[4－（N－エトキシカルボニルメチル－N－シ
15 クロオクチルメチル）ブトキシ]カルボスチリル 795
mg に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 5 ml 及びメタノール 5
ml を加え、50℃にて 2 時間攪拌する。反応液を 10 %
塩酸水溶液にて中和して、析出固体を濾取して、691
mg の 6－[4－（N－カルボキシメチル－N－シクロオ
20 クチルメチル）ブトキシ]カルボスチリルを得る。

白色粉末状

mp 154－155℃。

実施例 4

6－ヒドロキシカルボスチリル 0.44 g、炭酸カリ
25 ウム 0.45 g 及び 1－{2－[N－（3－クロロプロ

ピルスルホニル) - N - シクロオクチルアミノ] エチ
 ル} - 4 - メトキシメトキシピペリジン 1. 2 g のジメ
 チルホルムアミド 30 ml 懸濁液を 90 °C にて 1 日加熱攪
 拌する。反応液を水に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出す
 5 る。水洗、硫酸マグネシウムにて乾燥後、得られた残渣
 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 5 %
 メタノール/ジクロロメタン) にて精製して、0. 76
 g の 6 - [3 - { N - [2 - (4 - メトキシメトキシ
 1 - ピペリジニル) エチル - N - シクロオクチルアミノ
 10 スルホニル} プロポキシ] カルボスチリルを得る。

淡黄色油状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ;

7. 75 (1 H, d, $J = 9. 5 \text{ Hz}$)、7. 35
 (1 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$)、7. 15 (1 H, dd,
 15 $J = 9 \text{ Hz}$, 2. 6 Hz)、7. 01 (1 H, d,
 $J = 2. 6 \text{ Hz}$)、6. 73 (1 H, d,
 $J = 9. 5 \text{ Hz}$)、4. 68 (2 H, s)、4. 15
 (2 H, t, $J = 5. 8 \text{ Hz}$)、3. 75 - 3. 95
 (H, m)、3. 58 - 3. 69 (1 H, m) 3. 37
 20 (3 H, s)、3. 22 - 3. 35 (4 H, m)、
 2. 75 - 2. 90 (2 H, m)、2. 55 - 2. 68
 (2 H, m)、2. 18 - 2. 40 (4 H, m)
 1. 40 - 2. 05 (18 H, m)。

実施例 5

25 2 - クロロ - 6 - [4 - { N - (2 - クロロベンジ

- ル) - N - [2 - (4 - メトキシメトキシ - 1 - ピペリ
ジニル) エチル] アミノスルホニル } ブトキシ] キノリ
ン 2 . 6 3 g の酢酸 5 0 ml 溶液を 3 . 5 時間加熱還流す
る。溶媒を減圧下留去して得られた粗 6 - [4 - { N -
5 (2 - クロロベンジル) - N - [2 - (4 - メトキシメ
トキシ - 1 - ピペリジニル) エチル] アミノスルホニ
ル } ブトキシ] カルボスチリルにメタノール 1 0 ml 及び
5 % 塩酸水溶液 1 0 ml を加え、室温で 1 日攪拌後、水酸
化カリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出
10 する。水洗、硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒を留去する。
得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(溶出液 ; 1 0 % メタノール / ジクロロメタン) に精製
して、1 . 4 g の 6 - [4 - { N - (2 - クロロベンジ
ル) - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニ
15 ル) エチル] アミノスルホニル } ブトキシ] カルボスチ
リルを得る。

白色粉末状

m p 1 4 7 - 1 5 2 ° C。

実施例 6

- 20 6 - (4 - ベンジルアミノブトキシ) カルボスチリル
8 g 及びトリエチルアミン 7 . 6 ml のジクロロメタン溶
液に 0 ° C にて、3 - クロロプロパンスルホニルクロリド
6 . 6 ml を滴下し、室温にて 1 日攪拌する。反応液を
1 0 % 塩酸、水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥
25 する。溶媒を留去して得られた残渣をジオキサン 3 0 ml

に溶解し、10%水酸化カリウム水溶液10 mlを加え、室温にて30分間攪拌する。10%塩酸で中和後、クロロホルム抽出、硫酸マグネシウム乾燥する。溶媒を留去して得られた残渣をジエチルエーテルにて結晶化し、

- 5 7. 3 gの6 - {4 - [N - (3 - クロロプロピルスルホニル) - N - ベンジルアミノ] ブトキシ} カルボスチリルを得る。

白色粉末状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ;

- 10 1. 6 - 1. 7 (4 H, m)、2. 25 - 2. 35 (2 H, m)、3. 11 (2 H, t, $J = 7. 5 \text{ Hz}$), 3. 25 - 3. 35 (2 H, m) 3. 67 (2 H, t, $J = 6. 0 \text{ Hz}$)、3. 9 - 4. 0 (2 H, m) 4. 44 (2 H, s)、6. 71 (2 H, d, $J = 9. 5 \text{ Hz}$)
- 15 6. 92 (1 H, d, $J = 2. 5 \text{ Hz}$)、7. 09 (2 H, dd, $J = 2. 5 \text{ Hz}$, $9. 0 \text{ Hz}$)、7. 3 - 7. 4 (6 H, m), 7. 73 (1 H, d, $J = 9. 5 \text{ Hz}$)。

実施例 7

- 20 6 - {4 - [N - (3 - クロロプロピルスルホニル) - N - ベンジルアミノ] ブトキシ} カルボスチリル
1. 0 g 及び 1, 2, 4, - トリアゾール 600 mg を 140 °C にて 3 時間加熱攪拌する。反応液をジオキサンにて希釈し、析出結晶を濾取する。カラムクロマトグラフ
- 25 ー (溶出液 ; 3 % メタノール / クロロホルム) にて精

製後、酢酸エチルより再結晶して、327 mgの6-[4- {N-[3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピルスルホニル]-N-ベンジルアミノ}ブトキシ]カルボスチリルを得る。

5 淡黄色粉末状

m p 137-139°C。

実施例 8

6-(4-クロロブチル)カルボスチリル6.7g、
1-(2-アミノエチル)-4-メトキシメトキシピペ
10 リジン5g、ヨウ化ナトリウム4.0g及び炭酸水素ナ
トリウム2.3gのジメチルホルムアミド30ml溶液を
80°Cにて4時間攪拌する。反応液をクロロホルム希釈
し、水洗後、5%塩酸にて抽出する。10%水酸化カリ
ウムでアルカリ性とし、クロロホルムにて抽出する。硫
15 酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して、9.01g
の6-[4-[2-(4-メトキシメトキシ-1-ピペ
リジニル)エチル]アミノブトキシ]カルボスチリルを
得る。

淡黄色油状

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ;

1.5-1.7 (2H, m)、1.75-1.9 (4H, m)、2.15-2.3 (2H, m)、2.6-2.7
(2H, m)、2.7-2.8 (2H, m)、2.85
-2.95 (4H, m)、3.45 (3H, s)、

25 3.5-3.65 (1H, m)、3.95-4.05

(2 H, m)、4.65 (2 H, s)、6.64 (1 H, d, $J = 9.5$ Hz)、6.91 (1 H, d, $J = 2.5$ Hz)、7.05 (1 H, dd, $J = 2.5$ Hz, 9.0 Hz)、7.39 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz)、7.70 (1 H, d, $J = 9.5$ Hz)、8.00 (1 H, br)。

実施例 9

6- {4- [2- (4-メトキシメトキシ-1-ピペリジニル) エチル] アミノブトキシ} カルボスチリル
 10 2.5 g、シクロヘキシルメタンスルホニルクロリド
 1.5 g 及びトリエチルアミン 1.35 ml のジクロロメ
 タン 30 ml 溶液を室温にて 16 時間攪拌する。水洗、硫
 酸マグネシウム乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣
 15 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 3 %
 メタノール/クロロホルム) にて精製して、620 mg の
 6- {4- {N- [2- (4-メトキシメトキシ-1-ピペリジニル) エチル] -N-シクロヘキシルメチルス
 ルホニルアミノ} ブトキシ} カルボスチリルを得る。

淡黄色油状

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ;

1.0 - 2.0 (19 H, m)、2.1 - 2.3 (2 H, m) 2.4 - 2.6 (2 H, m)、2.7 - 2.9 (2 H, m)、3.2 - 3.4 (4 H, m)、3.36 (3 H, s)、3.5 - 3.65 (1 H, m) 3.95 -
 25 4.05 (2 H, m)、4.67 (2 H, s)、

6. 71 (1 H, d, $J = 9.5$)、7. 13 (1 H, dd, $J = 2.5$ H, 9. 0 Hz)、7. 34 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz)、7. 75 (1 H, d, $J = 9.5$ Hz)。

5 実施例 10

6 - (3 - イソチオシアナトプロポキシ) カルボスチリル 0. 22 g 及び 1 - [2 - (シクロオクチルメチルアミノ) エチル] - 4 - メトキシメトキシピペリジン 0. 3 g のクロロホルム 30 ml 溶液を室温にて 5 時間攪拌する。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 3% メタノール/ジクロロメタン) にて精製して、0. 36 g の 6 - [3 - {N - 2 - (4 - メトキシメトキシ - 1 - ピペリジニル) エチル - N - シクロオクチルメチルアミノ} チオカルボニルアミノプロポキシ] カルボスチリルを得る。
無色油状

実施例 11

6 - ヒドロキシカルボスチリル 1. 6 g、炭酸カリウム 1. 4 g 及び N - シクロオクチルメチル - N - [2 - 4 - メトキシメトキシ - 1 - ピペリジニル) エチル - N - (3 - クロロプロピル) ウレア 4. 2 g のジメチルホルムアミド 20 ml 溶液を 80 °C にて 1 日加熱攪拌する。反応液を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出する。水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 5% メ

タノール／ジクロロメタン）により精製して、0.76 gの6-[3-{N-[2-(4-メトキシメトキシ-1-ピペリジニル)エチル]-N-シクロオクチルメチルアミノ}カルボニルアミノプロポキシ]カルボスチリ

5 ルを得る。

褐色油状

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

7.73 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$)、7.40 (1H, br)、7.29 (1H, d, $J=11.4$
10 Hz)、7.15 (1H, dd, $J=11.4\text{ Hz}$, 2.5 Hz)、7.01 (1H, d, 2.5 Hz)、6.70 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$)、4.65 (2H, s)、4.06 (2H, t, $J=6.2$
Hz)、3.15-3.65 (8H, m)、3.10
15 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)、2.65-2.90 (2H, m)、2.35-2.60 (2H, m)、2.10-2.35 (2H, m)、1.97-2.10 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$)、1.10-1.97 (19H, m)。

20 実施例 12

6-[3-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノカルボニル)プロポキシ]カルボスチリル 0.68 g 及び
ビローソン試薬 0.81 g のトルエン 10 ml 溶液を

1.5 時間加熱還流する。放冷後溶媒を留去して得られ
25 た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；

2 % メタノール / ジクロロメタン) にて精製して

0. 69 g の 6 - [3 - (N - シクロヘキシル - N - メチルアミノチオカルボニル) プロポキシ] チオカルボスチリルを得る。

5 黄色粉末状

m p 170 - 172 °C。

実施例 13

6 - [3 - (N - シクロヘキシル - N - メチルアミノカルボニル) プロポキシ] カルボスチリル 13. 7 g 及び五硫化リン 4. 45 g のベンゼン 200 ml 溶液を5時間加熱還流する。放冷後、不溶物を留去後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; 5 % メタノール / ジクロロメタン) にて精製して、7. 2 g の 6 - [3 - (N - シクロヘキシル - N - メチルアミノチオカルボニル) プロポキシ] カルボスチリルを得る。

黄色粉末状

m p 167 - 170 °C。

適当な出発原料を用い、実施例 4 と同様にして下記表 20 23 ~ 表 56 に示す化合物を得る。

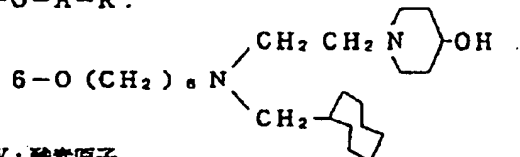
【表 2 3】

<p>実施例 14</p> <p>-O-A-R:</p> $6-O(CH_2)_3N\begin{cases} CH_2CH_2N\text{-(piperidin-4-yl)} \\ CH_2\text{-(bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)} \end{cases}$ <p>W: 酸素原子</p> <p>結晶形: 白色粉末状 形態: 遊離</p> <p>融点: 149-150℃ 再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル</p>	<p>実施例 15</p> <p>-O-A-R:</p> $6-O(CH_2)_4N\begin{cases} CH_2CH_2N\text{-(piperidin-4-yl)} \\ CH_2\text{-(bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)} \end{cases}$ <p>W: 酸素原子</p> <p>結晶形: 白色粉末状 形態: 遊離</p> <p>融点: 117-118℃ 再結晶溶媒: 酢酸エチル</p>	<p>実施例 16</p> <p>-O-A-R:</p> $6-O(CH_2)_5N\begin{cases} CH_2CH_2N\text{-(piperidin-4-yl)} \\ CH_2\text{-(bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)} \end{cases}$ <p>W: 酸素原子</p> <p>結晶形: 白色粉末状 形態: 遊離</p> <p>融点: 114.5-116℃ 再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル</p>
---	--	---

【表 2 4】

実施例 17

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

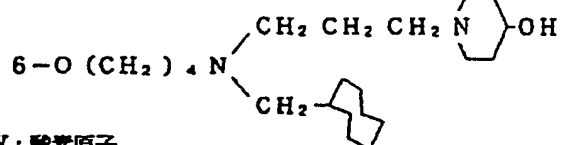
形態: 遊離

融点: 69-74℃

再結晶溶媒: ジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテル

実施例 18

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

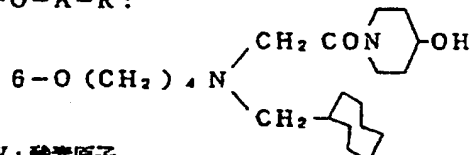
形態: 遊離

融点: 124-127℃

再結晶溶媒: ジエチルエーテル

実施例 19

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

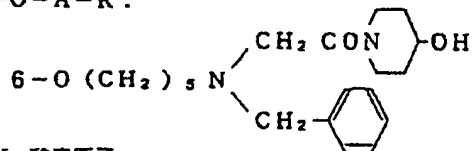
形態: 遊離

融点: 129.5-131.5℃

再結晶溶媒: クロロホルム-ジエチルエーテル

実施例 20

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

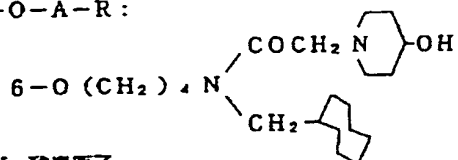
融点: 153.5-162.0℃

再結晶溶媒: メタノール-ジイソプロピルエーテル

【表 2 5】

実施例 2 1

-O-A-R:



W: 酸素原子

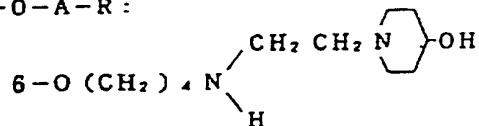
結晶形: 淡黄色油状

形態: 遊離

NMR: (1)

実施例 2 2

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 淡黄色粉末状

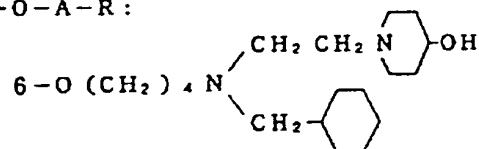
形態: 遊離

融点: 96-98℃

再結晶溶媒: ジエチルエーテル

実施例 2 3

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色針状

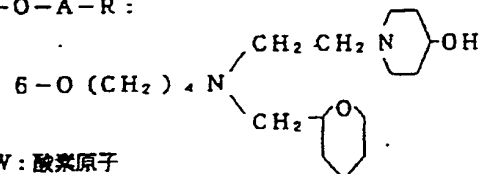
形態: 遊離

融点: 143-145℃

再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル

実施例 2 4

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 淡黄色粉末状

形態: 遊離

融点: 105-107℃

再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル

【表 2 6】

実施例 25

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 淡黄色粉末状

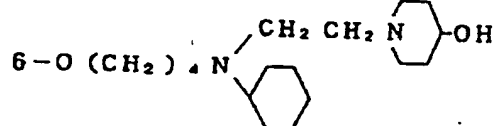
形態: 遊離

融点: 113-115.5℃

再結晶溶媒: ジエチルエーテル

実施例 26

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

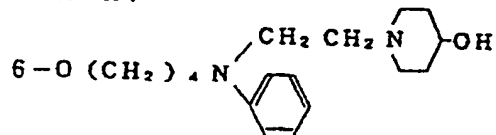
形態: 遊離

融点: 148-151℃

再結晶溶媒: 酢酸エチル

実施例 27

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 淡黄色粉末状

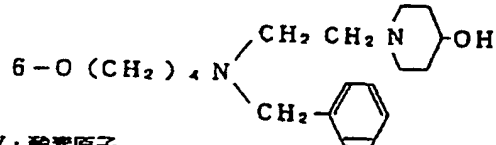
形態: 遊離

融点: 116-118℃

再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル

実施例 28

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

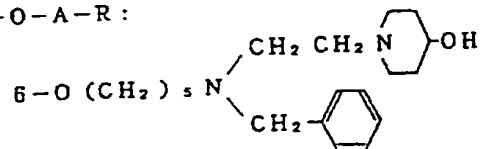
融点: 126-131℃

再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル

【表 27】

実施例 29

-O-A-R:



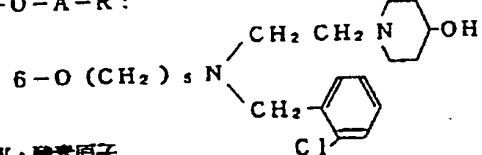
W: 酸素原子

結晶形: 淡黄色粉末状 形態: 遊離

融点: 134-136℃ 再結晶溶媒: 酢酸エチル-メタノール

実施例 30

-O-A-R:



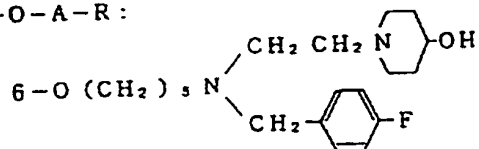
W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状 形態: 遊離

融点: 74℃ (分解) 再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル

実施例 31

-O-A-R:



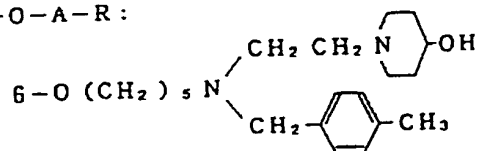
W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状 形態: 遊離

融点: 122-125℃ 再結晶溶媒: メタノール-ジイソプロピルエーテル

実施例 32

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状 形態: 遊離

融点: 135-136℃ 再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル

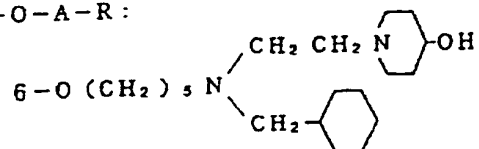
【表 2 8】

<p>実施例 3 3</p> <p>-O-A-R:</p> $6-O(CH_2)_5N\begin{cases} CH_2CH_2N\text{---}OH \\ CH_2\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}CN \end{cases}$ <p>W: 酸素原子</p> <p>結晶形: 白色粉末状 形態: 遊離</p> <p>融点: 131-133℃ 再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル</p>
<p>実施例 3 4</p> <p>-O-A-R:</p> $6-O(CH_2)_5N\begin{cases} CH_2CH_2N\text{---}OH \\ CH_2\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}CO_2H \end{cases}$ <p>W: 酸素原子</p> <p>結晶形: 白色粉末状 形態: 遊離 融点: 217℃ (分解)</p>
<p>実施例 3 5</p> <p>-O-A-R:</p> $6-O(CH_2)_5N\begin{cases} CH_2CH_2N\text{---}OH \\ CH_2\text{---}\text{C}_6\text{H}_3(OCH_3)_2 \end{cases}$ <p>W: 酸素原子</p> <p>結晶形: 淡黄色不定形 形態: 遊離 NMR: (2)</p>
<p>実施例 3 6</p> <p>-O-A-R:</p> $6-O(CH_2)_5N\begin{cases} CH_2CH_2N\text{---}OH \\ CH_2\text{---}\text{C}_6\text{H}_3Cl_2 \end{cases}$ <p>W: 酸素原子</p> <p>結晶形: 白色粉末状 形態: 遊離</p> <p>融点: 77℃ (分解) 再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル</p>

【表 2 9】

実施例 37

-O-A-R:



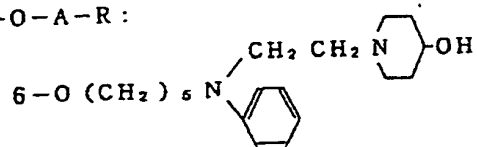
W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状 形態: 遊離

融点: 98.5-101℃ 再結晶溶媒: メタノール-ジイソプロピルエーテル

実施例 38

-O-A-R:



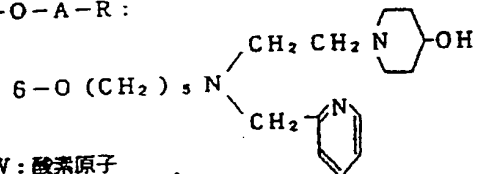
W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状 形態: 遊離

融点: 128-129.5℃ 再結晶溶媒: メタノール-ジイソプロピルエーテル

実施例 39

-O-A-R:



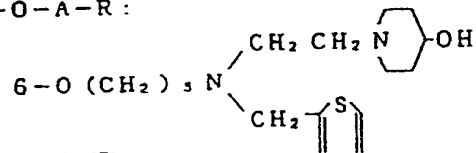
W: 酸素原子

結晶形: 褐色油状 形態: 遊離

NMR: (3)

実施例 40

-O-A-R:



W: 酸素原子

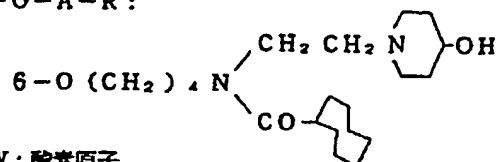
結晶形: 淡黄色粉末状 形態: 遊離

NMR: (4)

【表 3 0】

実施例 4 1

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

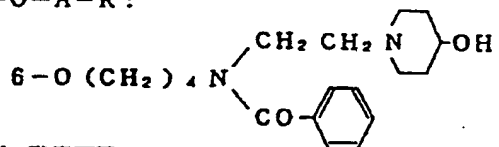
形態: 遊離

融点: 139-147℃

再結晶溶媒: メタノール-ジエチルエーテル

実施例 4 2

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

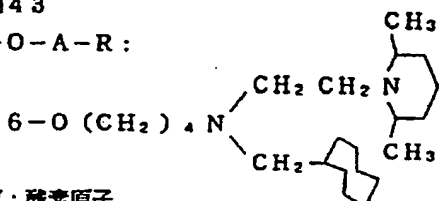
形態: 遊離

融点: 165-171℃

再結晶溶媒: メタノール-ジエチルエーテル

実施例 4 3

-O-A-R:



W: 酸素原子

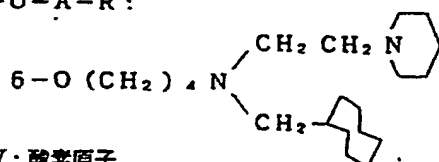
結晶形: 褐色キャラメル状

形態: 遊離

NMR: (5)

実施例 4 4

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

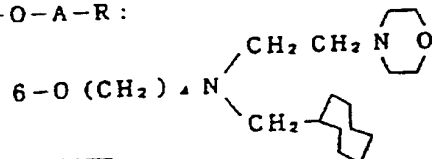
融点: 143.5-146℃

再結晶溶媒: ジクロロメタン-ジイソプロピルエーテル

【表 3 1】

実施例 4 5

-O-A-R:



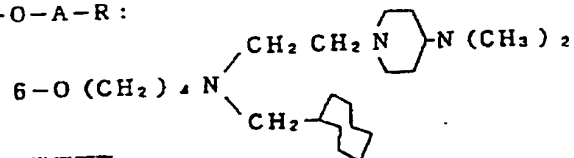
W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状 形態: 遊離

融点: 130-130.5℃ 再結晶溶媒: ジクロロメタン-ジイソプロピルエーテル

実施例 4 6

-O-A-R:



W: 酸素原子

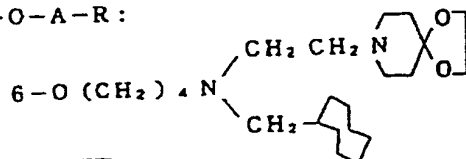
結晶形: 褐色キaramel状

形態: 遊離

NMR: (6)

実施例 4 7

-O-A-R:



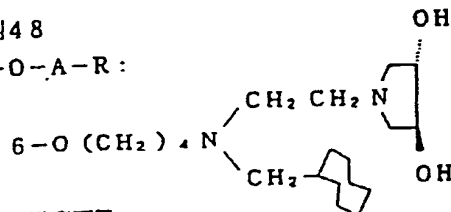
W: 酸素原子

結晶形: 淡黄色プリズム状 形態: 遊離

融点: 108-109℃ 再結晶溶媒: クロロホルム-ジイソプロピルエーテル

実施例 4 8

-O-A-R:



W: 酸素原子

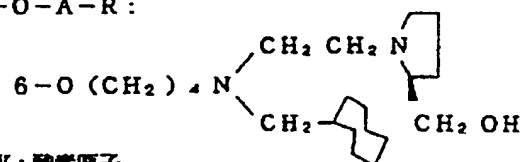
結晶形: 白色粉末状 形態: 遊離

融点: 94.5-97℃ 再結晶溶媒: イソプロパノール-ジイソプロピルエーテル

【表 3 2】

実施例 49

-O-A-R:



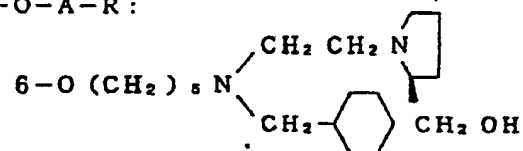
W: 酸素原子

結晶形: 無色針状 形態: 遊離

融点: 126-127.5℃ 再結晶溶媒: ジクロロメタン-ジイソプロピルエーテル

実施例 50

-O-A-R:

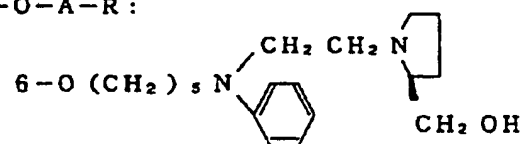


W: 酸素原子

結晶形: 淡黄色キaramel状 形態: 遊離 NMR: (7)

実施例 51

-O-A-R:



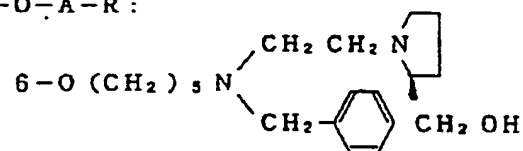
W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状 形態: 遊離

融点: 96.5-98℃ 再結晶溶媒: メタノール-ジイソプロピルエーテル

実施例 52

-O-A-R:



W: 酸素原子

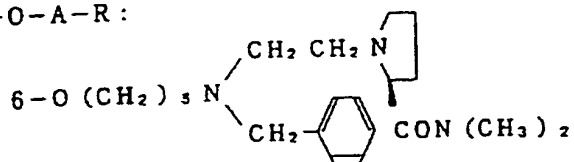
結晶形: 白色粉末状 形態: 遊離

融点: 112-115℃ 再結晶溶媒: メタノール-ジイソプロピルエーテル

【表 3 3】

実施例 5 3

-O-A-R:

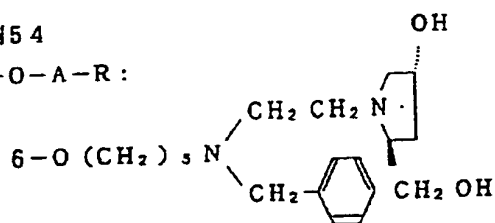


W: 酸素原子

結晶形: 黄色粉末状 形態: 遊離 NMR: (8)

実施例 5 4

-O-A-R:

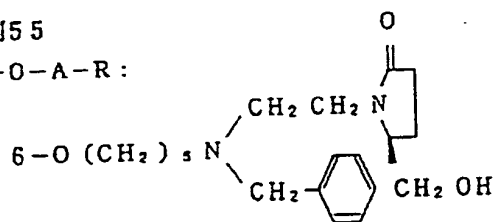


W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状 形態: 遊離 融点: 106.5-110.5℃
再結晶溶媒: イソプロパノール-ジイソプロピルエーテル

実施例 5 5

-O-A-R:

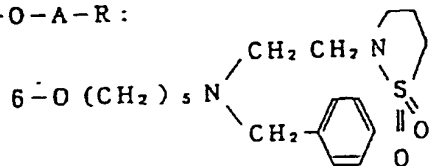


W: 酸素原子

結晶形: 無色キラメル状 形態: 遊離 NMR: (9)

実施例 5 6

-O-A-R:



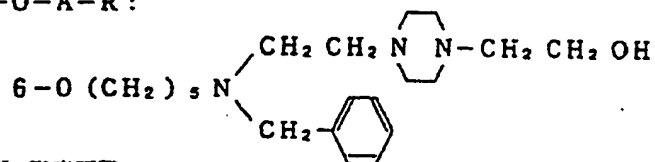
W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状 形態: 遊離
融点: 161-162℃ 再結晶溶媒: メタノール

【表 3 4】

実施例 57

-O-A-R:



W: 酸素原子

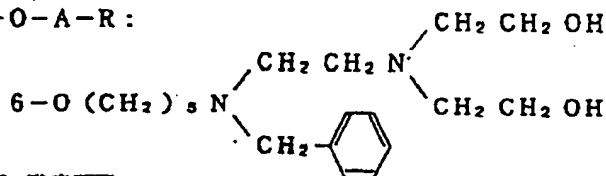
結晶形: 無色キラルメル状

形態: 遊離

NMR: (10)

実施例 58

-O-A-R:



W: 酸素原子

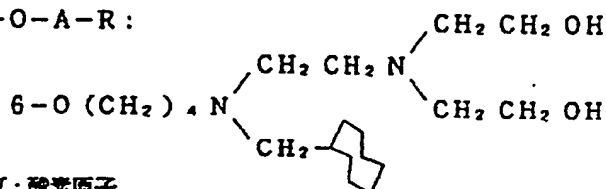
結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

融点: 118~121℃

実施例 59

-O-A-R:



W: 酸素原子

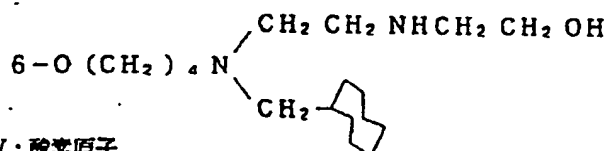
結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

融点: 107.5-108.5℃ 再結晶溶媒: 酢酸エチル

実施例 60

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 褐色キラルメル状

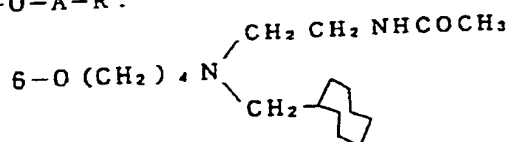
形態: 遊離

NMR: (11)

【表 3 5】

実施例 6 1

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

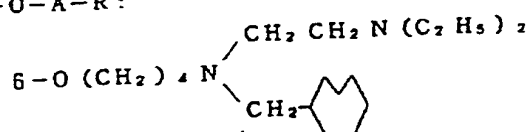
融点: 83-86℃

形態: 遊離

再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル

実施例 6 2

-O-A-R:



W: 酸素原子

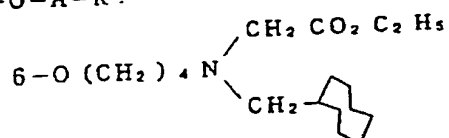
結晶形: 白色粉末状

融点: 123-125℃

形態: 遊離

実施例 6 3

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

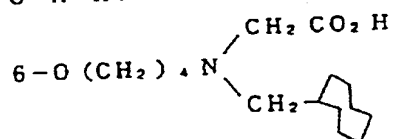
融点: 98-99℃

形態: 遊離

再結晶溶媒: 酢酸エチル

実施例 6 4

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

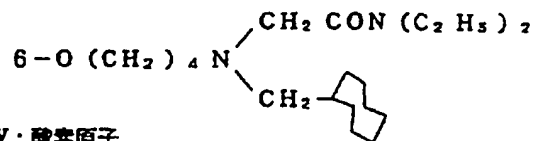
融点: 154-155℃

形態: 遊離

【表 3 6】

実施例 65

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

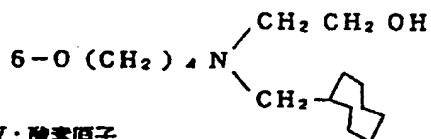
形態: 遊離

融点: 116-120℃

再結晶溶媒: ジエチルエーテル

実施例 66

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 淡黄色粉末状

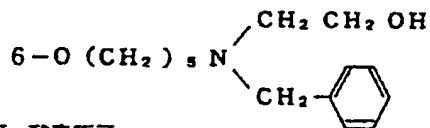
形態: 遊離

融点: 95-97℃

再結晶溶媒: ジエチルエーテル

実施例 67

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

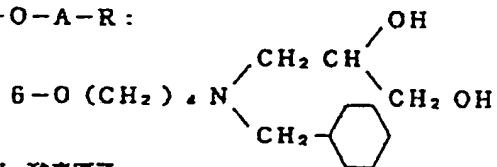
形態: 遊離

融点: 168-171℃

再結晶溶媒: メタノール-ジイソプロピルエーテル

実施例 68

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

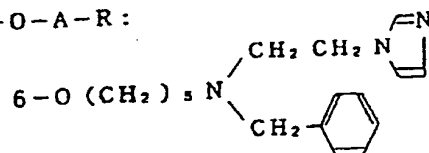
融点: 94-98℃

再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル

【表 3 7】

実施例 69

-O-A-R:



W: 酸素原子

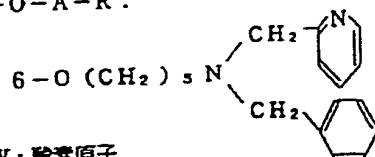
結晶形: 無色キャラメル状

形態: 遊離

NMR: (12)

実施例 70

-O-A-R:



W: 酸素原子

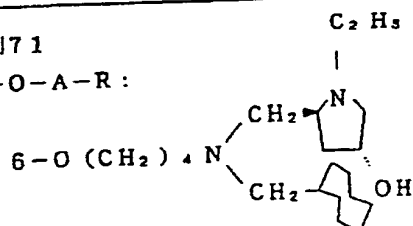
結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

融点: 124.5-125.5℃ 再結晶溶媒: 酢酸エチル

実施例 71

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 淡褐色粉末状

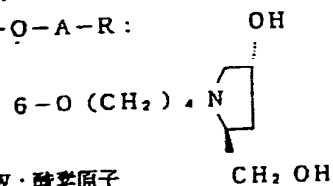
形態: 遊離

融点: 100-102℃

再結晶溶媒: ジエチルエーテル

実施例 72

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 淡褐色薄片状

形態: 遊離

融点: 164-165℃

再結晶溶媒: 水

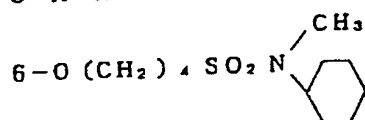
【表 3 8】

<p>実施例 7 3</p> <p>-O-A-R :</p> $6-O(CH_2)_4 N \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CO}_2 CH_3 \end{array}$ <p>W : 酸素原子</p> <p>結晶形 : 白色粉末状 形態 : 遊離</p> <p>融点 : 132-136℃ 再結晶溶媒 : 酢酸エチル</p>
<p>実施例 7 4</p> <p>-O-A-R :</p> $6-O(CH_2)_4 N \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CON} \text{ (cyclohexyl)} \end{array}$ <p>W : 酸素原子</p> <p>結晶形 : 白色粉末状 形態 : 遊離</p> <p>融点 : 173.5-176℃ 再結晶溶媒 : メタノール-酢酸エチル</p>
<p>実施例 7 5</p> <p>-O-A-R :</p> $6-O(CH_2)_4 N \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CONHCH}_2 \text{ (cyclohexyl)} \end{array}$ <p>W : 酸素原子</p> <p>結晶形 : 淡褐色粉末状 形態 : 遊離</p> <p>融点 : 165-167℃ 再結晶溶媒 : メタノール-酢酸エチル</p>
<p>実施例 7 6</p> <p>-O-A-R :</p> $6-O(CH_2)_3 SO_2 N(CH_3) \text{ (cyclohexyl)}$ <p>W : 酸素原子</p> <p>結晶形 : 白色粉末状 形態 : 遊離</p> <p>融点 : 157-157.5℃ 再結晶溶媒 : イソプロパノール</p>

【表 3 9】

実施例 77

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

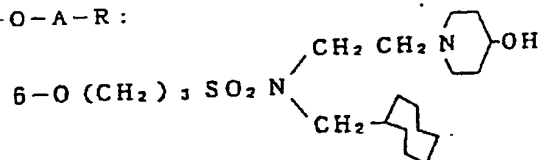
融点: 179.5℃

形態: 遊離

再結晶溶媒: ジエチルエーテル

実施例 78

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

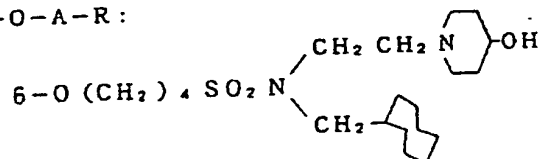
融点: 181-183℃

形態: 遊離

再結晶溶媒: エタノール

実施例 79

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

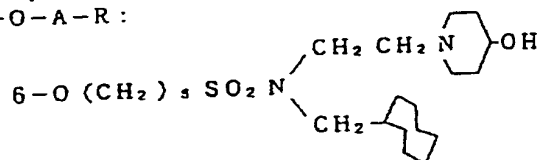
融点: 171-172℃

形態: 遊離

再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル

実施例 80

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 淡黄色粉末状

融点: 145-148℃

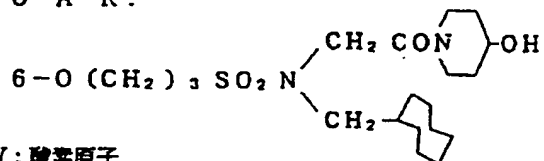
形態: 遊離

再結晶溶媒: 酢酸エチル

【表 4 0】

実施例 8 1

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

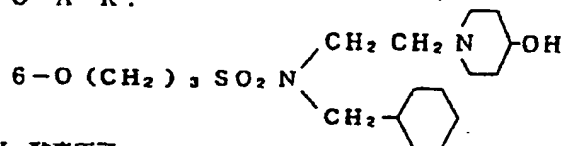
形態: 遊離

融点: 163.5-167℃

再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル

実施例 8 2

-O-A-R:



W: 酸素原子

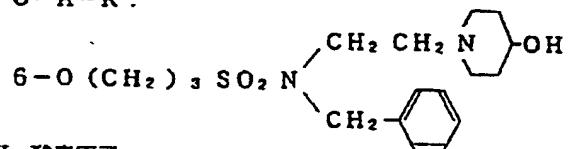
結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

融点: 200-205℃

実施例 8 3

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

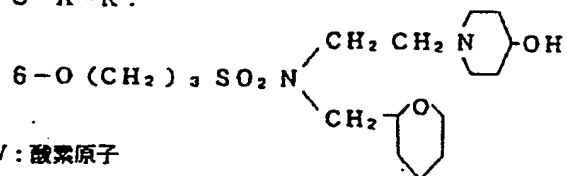
形態: 遊離

融点: 189-190.5℃

再結晶溶媒: エタノール

実施例 8 4

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

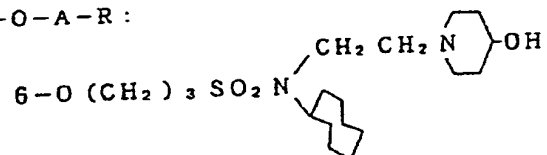
融点: 172-174.5℃

再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル

【表 4 1】

実施例 85

-O-A-R:



W: 酸素原子

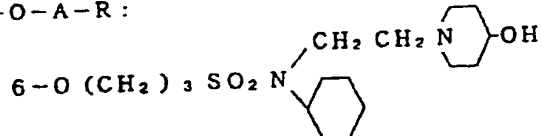
結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

融点: 182.5-184.5℃ 再結晶溶媒: メタノール-ジエチルエーテル

実施例 86

-O-A-R:



W: 酸素原子

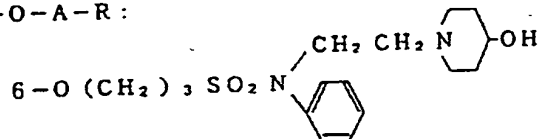
結晶形: 黄色粉末状

形態: 遊離

融点: 192-195℃

実施例 87

-O-A-R:



W: 酸素原子

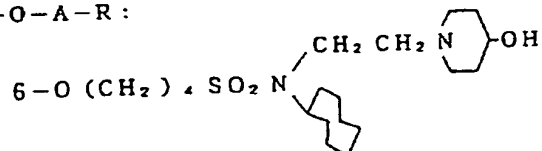
結晶形: 淡黄色粉末状

形態: 遊離

融点: 164-165.5℃ 再結晶溶媒: ジエチルエーテル

実施例 88

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

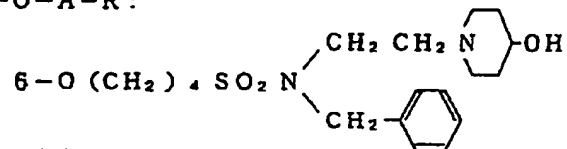
形態: 遊離

融点: 161-163℃

【表 4 2】

実施例 89

-O-A-R:



W: 酸素原子

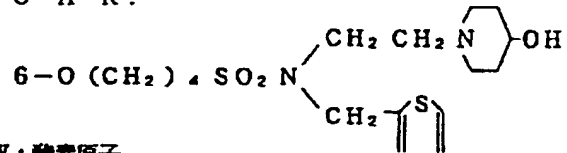
結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

融点: 165.5-167℃

実施例 90

-O-A-R:



W: 酸素原子

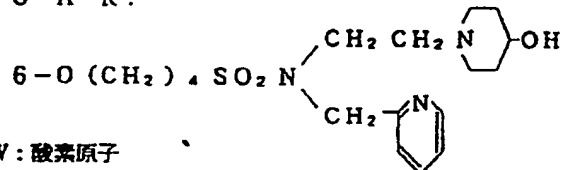
結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

融点: 129-130.5℃

実施例 91

-O-A-R:



W: 酸素原子

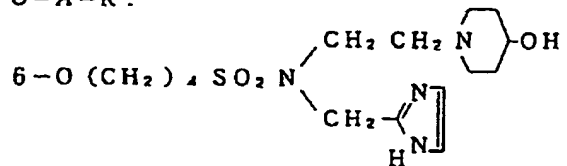
結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

融点: 98℃

実施例 92

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

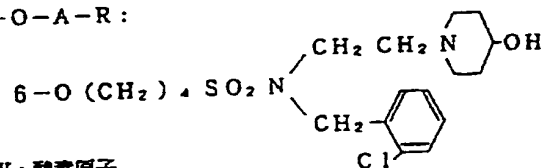
融点: 180℃ (分解)

再結晶溶媒: エタノール

【表 4 3】

実施例 9 3

-O-A-R:



W: 酸素原子

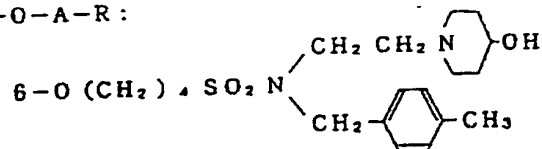
結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

融点: 147-152℃

実施例 9 4

-O-A-R:



W: 酸素原子

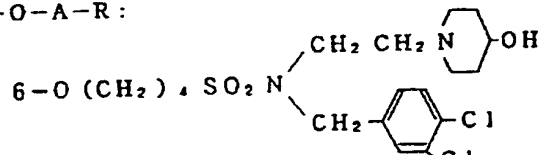
結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

融点: 164-165℃

実施例 9 5

-O-A-R:



W: 酸素原子

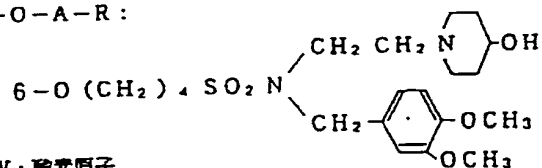
結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

融点: 169.5-171.5℃ 再結晶溶媒: メタノール

実施例 9 6

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

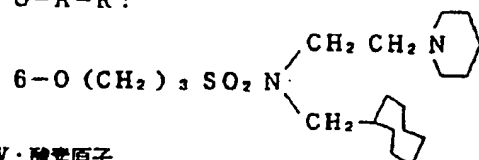
形態: 遊離

融点: 140-141.5℃ 再結晶溶媒: 酢酸エチル

【表 4 4】

实施例 97

-O-A-R:



W: 酸素原子

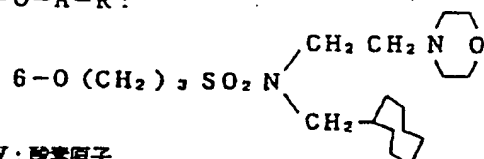
结晶形：淡黄色粉末状

形態：遊雌

融点: 154-155℃

再結晶溶媒：クロロホルム—ジエチルエーテル

实施例 98

$$-O-A-R:$$


W: 酸素原子

结晶形：淡黄色粉末状

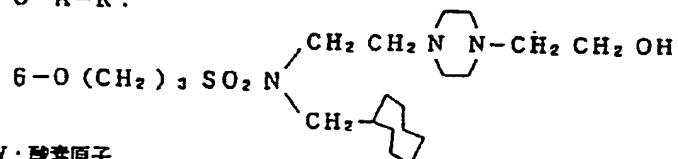
形態：遊離

融点: 168.5-169℃

再結晶溶媒：エタノール

实施例 99

-O-A-R :



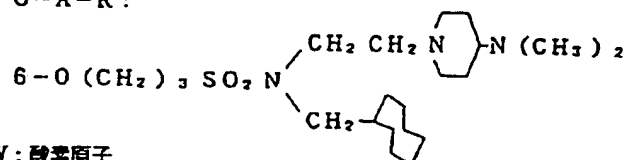
W: 酸素原子

结晶形：白色粉末状

形態：避難

融点：151.5-154.5℃ 再結晶溶媒：ジエチルエーテル

实施例 100

$$-O-A-R:$$


W: 酸素原子

结晶形：白色粉末状

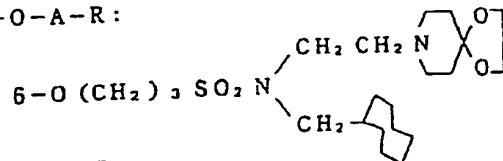
形態：遊離

融点: 129.5-130.5℃ 再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル

【表 4 5】

实施例101

-O-A-R:



W: 酸素原子

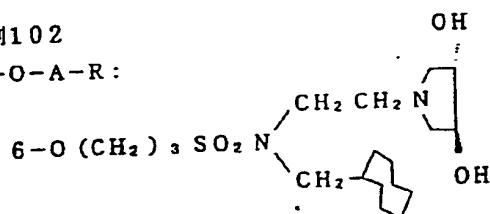
结晶形: 白色粉末状

形态: 遊離

融点: 154.5-155.5℃

实施例102

-O-A-R:



W: 酸素原子

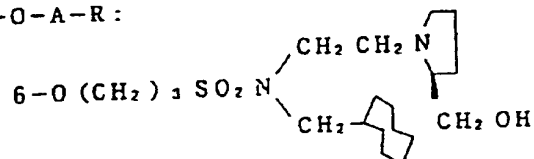
结晶形: 白色粉末状

形态: 遊離

融点: 107-110℃

实施例103

-O-A-R:



W: 酸素原子

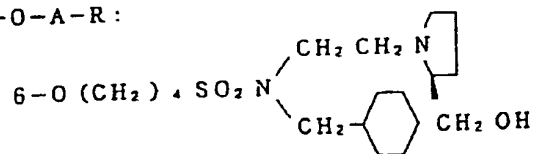
结晶形: 淡黄色粉末状

形态: 遊離

融点: 129-131℃

实施例104

-O-A-R:



W: 酸素原子

结晶形: 白色粉末状

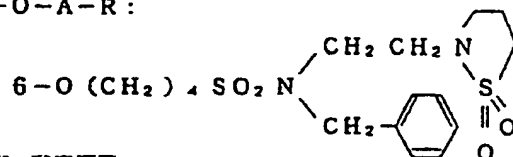
形态: 遊離

融点: 163-164.5℃

【表 4 6】

实施例 105

-O-A-R:



W: 酸素原子

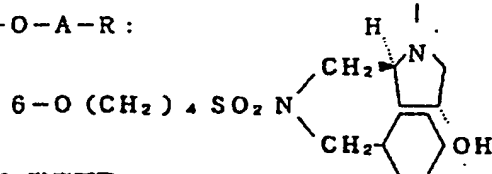
结晶形：淡黄色粉末状

形態：遊離

融点: 156.5-158.5℃

实施例 106

-O-A-R:



W: 酸素原子

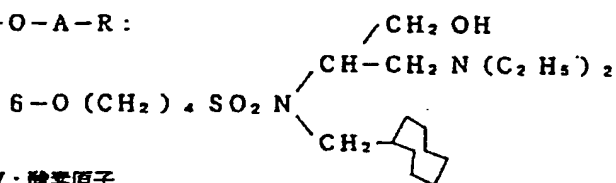
結晶形：白色粉末状

形態：遊離

融点: 141.5-143.5℃

实施例 107

-O-A-R:



W : 酸素原子

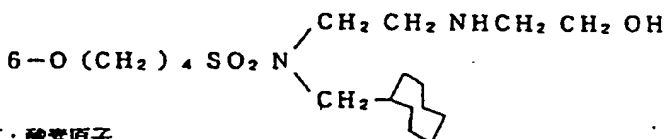
结晶形：淡黄色粉末状

形態：遊鯨

融点: 138.5-141℃

再結晶溶媒：ジエチルエーテル

实施例 108

$$-O-A-R:$$


W: 酸素原子

結晶形：淡黃色粉末狀

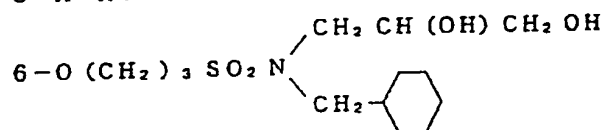
形態：遊離

融点: 133-136℃

【表 4 7】

実施例109

-O-A-R:



W: 酸素原子

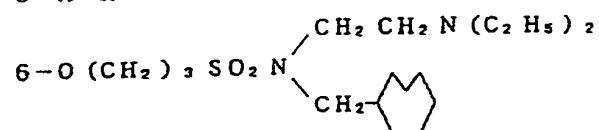
結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

融点: 181.5-183.5℃ 再結晶溶媒: 水-エタノール

実施例110

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 淡黄色粉末状

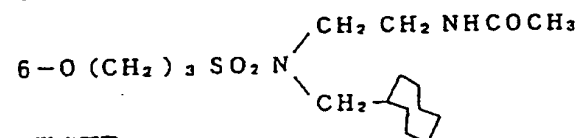
形態: 遊離

融点: 133-134℃

再結晶溶媒: ジエチルエーテル

実施例111

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

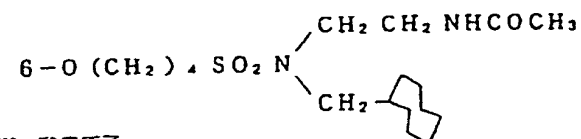
形態: 遊離

融点: 180-182.5℃

再結晶溶媒: メタノール-ジエチルエーテル

実施例112

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 淡黄色粉末状

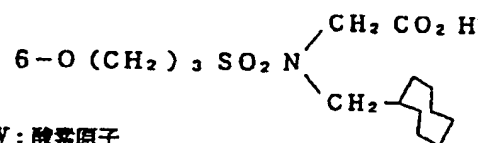
形態: 遊離

融点: 109℃

【表 4 8】

実施例 113

-O-A-R:



W: 酸素原子

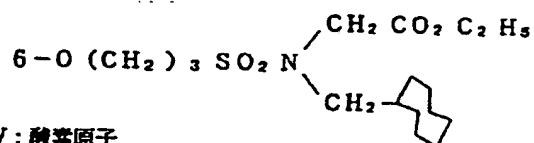
結晶形: 淡黄色粉末状

形態: 遊離

融点: 141°C (分解)

実施例 114

-O-A-R:



W: 酸素原子

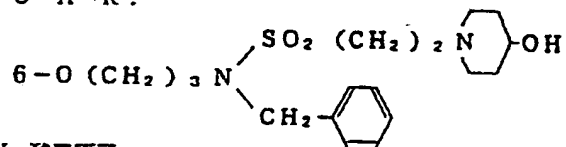
結晶形: 淡黄色粉末状

形態: 遊離

融点: 128°C

実施例 115

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 淡黄色粉末状

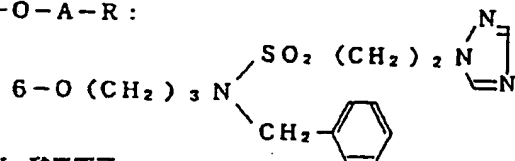
形態: 遊離

融点: 135-137°C

再結晶溶媒: メタノール

実施例 116

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

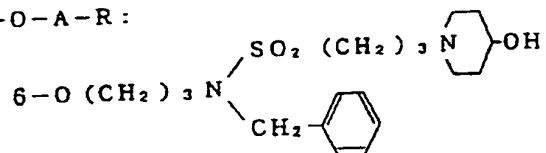
融点: 156-158°C

再結晶溶媒: 酢酸エチル

【表 4 9】

実施例117

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

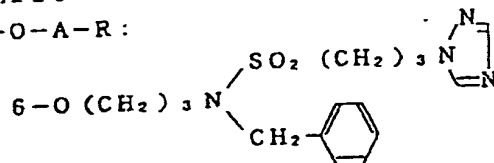
融点: 143-145℃

形態: 遊離

再結晶溶媒: 酢酸エチル

実施例118

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 淡黄色粉末状

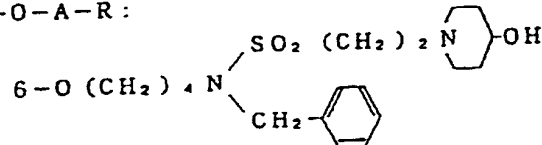
融点: 130-132℃

形態: 遊離

再結晶溶媒: メタノール

実施例119

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 淡黄色粉末状

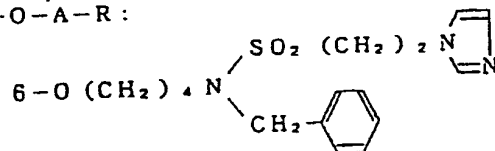
融点: 158-160℃

形態: 遊離

再結晶溶媒: 酢酸エチル

実施例120

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 淡黄色粉末状

融点: 154-155℃

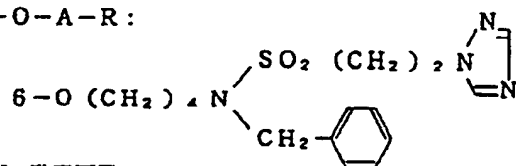
形態: 遊離

再結晶溶媒: 酢酸エチル

【表 5 0】

実施例 121

-O-A-R:



W: 酸素原子

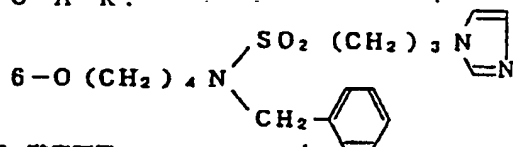
結晶形: 淡黄色粉末状

形態: 遊離

融点: 175-176℃

実施例 122

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 淡褐色粉末状

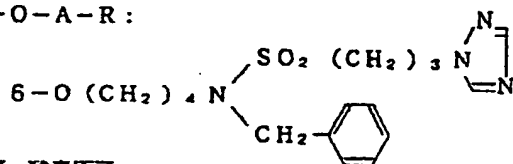
形態: 遊離

融点: 120-126℃

再結晶溶媒: 酢酸エチル

実施例 123

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 淡黄色粉末状

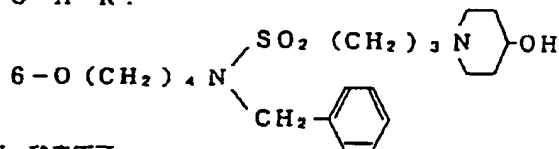
形態: 遊離

融点: 137-139℃

再結晶溶媒: 酢酸エチル

実施例 124

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 淡黄色粉末状

形態: 遊離

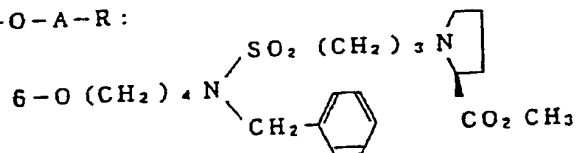
融点: 132-138℃

再結晶溶媒: 酢酸エチル

【表 5 1】

実施例 125

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 淡褐色粉末状

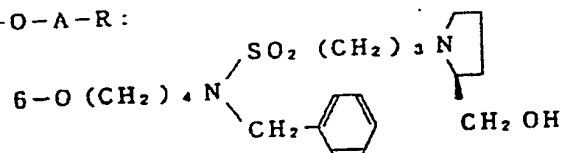
融点: 127-129℃

形態: 遊離

再結晶溶媒: 酢酸エチル

実施例 126

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 淡黄色粉末状

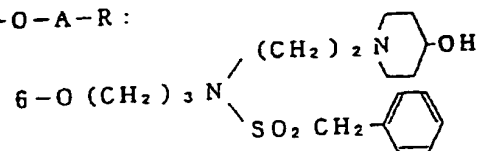
融点: 84-90℃

形態: 遊離

再結晶溶媒: ジエチルエーテル

実施例 127

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

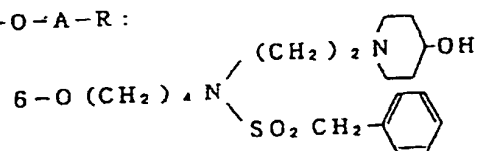
融点: 206-208℃

形態: 遊離

再結晶溶媒: メタノール

実施例 128

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 無色針状

融点: 105-109℃

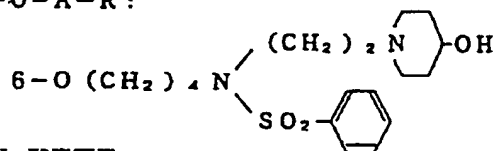
形態: 遊離

再結晶溶媒: 酢酸エチル

【表 5 2】

実施例 129

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 白色粉末状

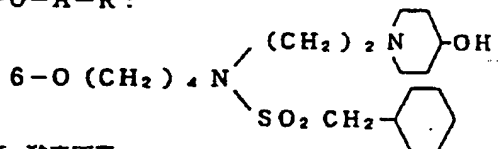
形態: 遊離

融点: 123-125℃

再結晶溶媒: メタノール

実施例 130

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 淡黄色粉末状

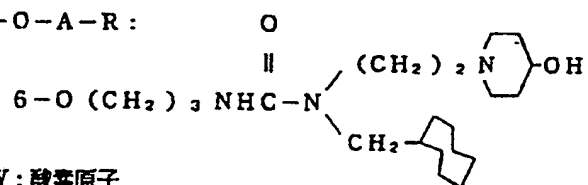
形態: 遊離

融点: 179-181℃

再結晶溶媒: 酢酸エチル

実施例 131

-O-A-R:



W: 酸素原子、

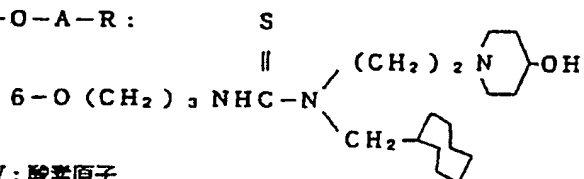
結晶形: 白色不定形

形態: 遊離

NMR: (13)

実施例 132

-O-A-R:



W: 酸素原子

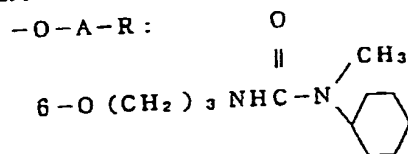
結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

融点: 138-138.5℃

【表 5 3】

実施例 133



W: 酸素原子

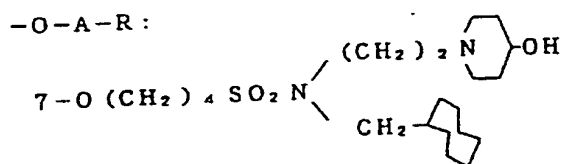
結晶形: 白色粉末状

融点: 156-158.5℃

形態: 遊離

再結晶溶媒: ジエチルエーテル

実施例 134



W: 酸素原子

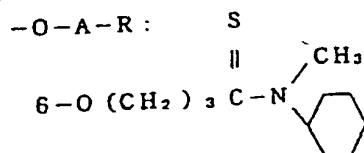
結晶形: 白色粉末状

融点: 138.5-139.5℃

形態: 遊離

再結晶溶媒: 酢酸エチル

実施例 135



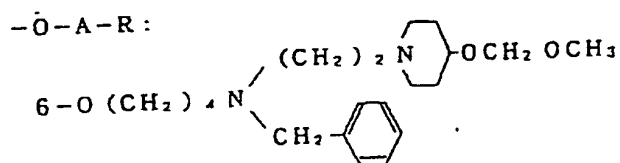
W: 硫黄原子

結晶形: 黄色粉末状

融点: 170-172℃

形態: 遊離

実施例 136



W: 酸素原子

結晶形: 淡黄色油状

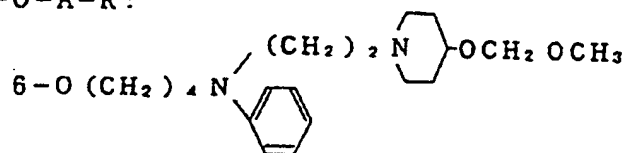
形態: 遊離

NMR: (14)

【表 5 4】

实施例 137

-O-A-R:



W: 酸素原子

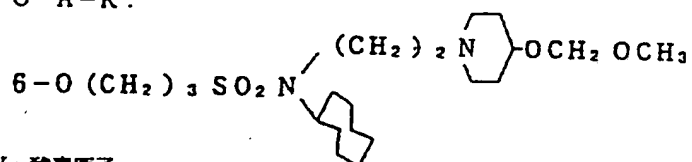
結晶形: 淡黄色油状

形態: 遊離

NMR: (15)

实施例 138

-O-A-R:



W: 酸素原子

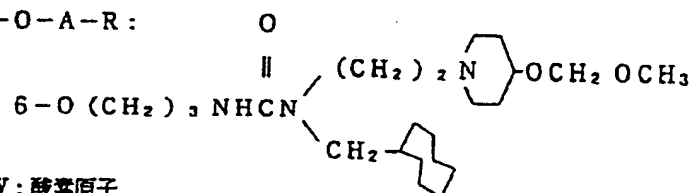
結晶形: 淡黄色油状

形態: 遊離

NMR: (16)

实施例 139

-O-A-R:



W: 酸素原子

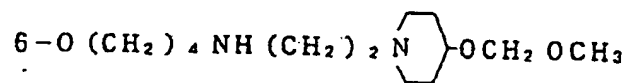
結晶形: 褐色油状

形態: 遊離

NMR: (17)

实施例 140

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 淡黄色油状

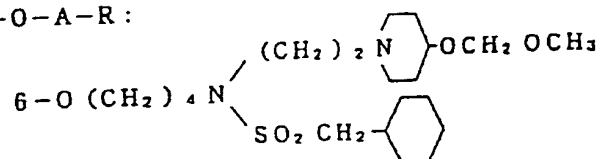
形態: 遊離

NMR: (20)

【表 5 5】

実施例 141

-O-A-R:



W: 酸素原子

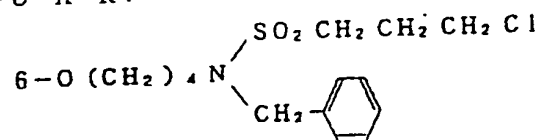
結晶形: 淡黄色油状

形態: 遊離

NMR: (21)

実施例 142

-O-A-R:



W: 酸素原子

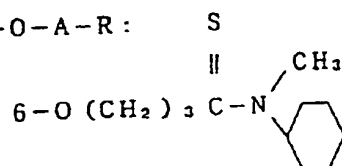
結晶形: 白色粉末状

形態: 遊離

NMR: (22)

実施例 143

-O-A-R:



W: 酸素原子

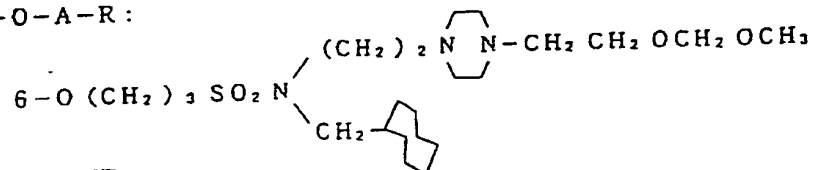
結晶形: 黄色粉末状

形態: 遊離

融点: 167-170℃

実施例 144

-O-A-R:



W: 酸素原子

結晶形: 淡黄色油状

形態: 遊離

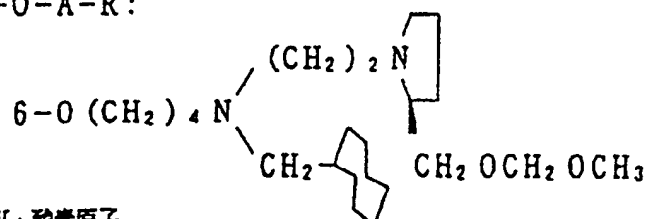
NMR: (18)

【表 5 6】

実施例 145

-O-A-R:

5



W: 酸素原子

結晶形: 無色油状

形態: 遊離

NMR: (19)

10

(1) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.2 - 2.0 (21 H, m)、2.15 - 2.25
 (2 H, m)、2.7 - 2.9 (2 H, m)、3.1 -
 15 3.3 (4 H, m)、3.3 - 3.5 (2 H, m)、
 3.6 - 3.7 (1 H, m)、3.9 - 4.1 (2 H,
 m)、6.71 (1 H, d, $J = 9.5 \text{ Hz}$)、
 6.9 - 7.4 (3 H, m)、7.74 (1 H, d,
 $J = 9.5 \text{ Hz}$)。

20 (2) $^1\text{H-MNR}$ (CDCl_3) δ ;

1.4 - 1.9 (10 H, m)、2.1 - 2.3 (2 H,
 m)、2.45 - 2.55 (4 H, m)、2.6 -
 2.7 (2 H, m)、2.7 - 2.8 (2 H, m)、
 3.54 (2 H, s)、3.65 - 3.75 (2 H,
 25 m)、3.86 (6 H, s)、3.97 (2 H, t, .

$J = 6.5 \text{ Hz}$)、 6.70 (1 H, d,
 $J = 9.5 \text{ Hz}$)、 $6.75 - 6.85$ (H, m)、
 6.91 (H, m)、 6.97 (1 H, d, $J = 2.5$
 Hz)、 7.13 (1 H, dd, $J = 2.5 \text{ Hz}$,
5 9.0 Hz)、 7.29 (1 H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$)、
 7.73 (1 H, d, $J = 9.5 \text{ Hz}$)。

(3) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

$1.35 - 1.7$ (6 H, m)、 $1.7 - 2.0$ (4 H,
 m)、 $2.05 - 2.25$ (2 H, m)、 $2.4 -$
 10 2.65 (4 H, m)、 $2.65 - 2.85$ (4 H,
 m)、 $3.6 - 3.8$ (3 H, m) 3.97 (2 H, t,
 $J = 6 \text{ Hz}$)、 6.72 (1 H, d, $J = 9.5 \text{ Hz}$)、
 6.97 (1 H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$)、 $7.05 -$
 7.2 (2 H, m) 7.37 (1 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$)、
 15 $7.38 - 7.58$ (1 H, m)、 7.63 (1 H,
 dt, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1.5 Hz)、 7.75 (1 H,
 d, $J = 9.5 \text{ Hz}$)、 $8.41 - 8.61$ (1 H,
 m)。

(4) $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ;

20 $1.40 - 1.95$ (10 H, m)、 2.25 (2 H,
 brt, $J = 8.5 \text{ Hz}$)、 $2.40 - 2.90$ (8 H,
 m)、 $3.50 - 3.70$ (1 H, m)、 3.85
 (2 H, s)、 4.03 (2 H, t, $J = 6.5 \text{ Hz}$)、
 6.60 (1 H, d, $J = 9.5 \text{ Hz}$)、 6.94
 25 (2 H, brs)、 $7.15 - 7.35$ (4 H, m)、

7. 92 (1 H, d, $J = 9.5$ Hz)。

(5) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1. 15 - 2. 00 (25 H, m)、2. 20 (2 H,
b r d, $J = 6.5$ Hz)、2. 45 - 2. 60 (2 H,
5 m)、2. 85 (2 H, b r s)、3. 05 - 3. 50
(4 H, m)、4. 01 (2 H, t, $J = 6.5$ Hz)、
6. 71 (1 H, d, $J = 9.5$ Hz)、7. 00 (1
H, b r s)、7. 10 - 7. 40 (3 H, m)、
7. 76 (1 H, d, $J = 9.5$ Hz)。

10 (6) $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ;

1. 15 - 1. 90 (23 H, m)、2. 01 (2 H,,
b r t, $J = 12$ Hz)、2. 10 - 2. 35 (2 H,
m) 2. 29 (6 H, s)、2. 35 - 2. 60 (6 H,
m)、3. 01 (2 H, b r d, $J = 12$ Hz)、
15 4. 06 (2 H, t, $J = 6$ Hz)、6. 61 (1 H,
d, $J = 9.5$ Hz)、7. 15 - 7. 35 (3 H,
m)、7. 92 (1 H, d, $J = 9.5$ Hz)。

(7) $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ;

0. 90 - 1. 10 (2 H, m)、1. 15 - 2. 15
20 (19 H, m)、2. 60 - 3. 75 (13 H, m)、
4. 07 (2 H, t, $J = 6$ Hz)、6. 62 (1 H,
d, $J = 9.5$ Hz)、7. 15 - 7. 35 (3 H,
m)、7. 94 (1 H, d, $J = 9.5$ Hz)。

(8) $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ;

25 1. 45 - 2. 10 (10 H, m)、2. 25 -

2. 50 (2 H, m)、2. 61 (1 H, b r s)、
 2. 75 - 3. 30 (5 H, m) 2. 98 (3 H, s)、
 3. 03 (3 H, s) 3. 77 (1 H, b r s)、
 4. 06 (2 H, b r s)、4. 38 (1 H, b r d,
 5 J = 12 Hz)、6. 51 (1 H, d,
 J = 9. 5 Hz)、7. 16 (2 H, b r s)、
 7. 29 (1 H, b r s)、7. 40 - 7. 60 (5 H,
 m) 7. 91 (1 H, d, J = 9. 5 Hz)。

(9) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

- 10 1. 40 - 2. 05 (8 H, m)、2. 15 - 2. 70
 (5 H, m)、2. 90 - 3. 20 (2 H, m)、
 3. 35 - 3. 80 (6 H, m)、3. 97 (2 H, t,
 J = 6. 5 Hz)、6. 70 (1 H, d,
 J = 9. 5 Hz)、6. 98 (1 H, d,
 15 J = 2. 5 Hz)、7. 10 - 7. 60 (6 H, m)、
 7. 74 (2 H, d, J = 9. 5 Hz)。

(10) $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ;

1. 4 - 1. 9 (6 H, m)、2. 3 - 2. 7 (16 H,
 m)、3. 55 - 3. 75 (4 H, m)、4. 01 (2
 20 H, t, J = 6. 5 Hz)、6. 01 (1 H, d, J =
 9. 5 Hz)、7. 15 - 7. 45 (8 H, m)、
 7. 91 (1 H, d, J = 9. 5 Hz)。

(11) $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ;

1. 10 - 1. 95 (19 H, m) 2. 24 (2 H, d,
 25 J = 7 Hz)、2. 57 (2 H, t, J = 7 Hz)、

2. 70 (2 H, t, $J = 6 \text{ Hz}$)、2. 90 -
 3. 10 (4 H, m)、3. 74 (2 H, t, $J =$
 5. 5 Hz)、4. 07 (2 H, t, $J = 6 \text{ Hz}$)、
 6. 62 (1 H, d, $J = 9.5 \text{ Hz}$)、7. 15 -
 5 7. 35 (3 H, m)、7. 92 (1 H, d, $J =$
 9. 5 Hz)。 (12) $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ;
 1. 30 - 1. 75 (6 H, m)、2. 46 (2 H, t,
 $J = 6 \text{ Hz}$)、2. 77 (2 H, t, $J = 6 \text{ Hz}$)、
 3. 60 (2 H, s)、3. 96 (2 H, t,
 10 $J = 6 \text{ Hz}$)、4. 05 (2 H, t, $J = 6 \text{ Hz}$)、
 6. 61 (1 H, d, $J = 9.5 \text{ Hz}$)、6. 91
 (1 H, s)、7. 05 (1 H, s)、7. 10 -
 7. 35 (8 H, m)、7. 60 (1 H, s)、
 7. 91 (1 H, d, $J = 9.5 \text{ Hz}$)。
 15 (13) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;
 1. 2 - 1. 9 (19 H, m)、1. 95 - 2. 1
 (2 H, m)、2. 15 - 2. 25 (2 H, m)
 2. 49 (2 H, t)、2. 7 - 2. 85 (2 H, m)、
 3. 1 (2 H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$)、3. 27 (2 H,
 20 t)、3. 3 - 3. 45 (2 H, m)、3. 65 -
 3. 8 (1 H, m)、4. 07 (2 H, t,
 $J = 6 \text{ Hz}$)、6. 7 (1 H, d, $J = 9.5 \text{ Hz}$)、
 7. 00 (1 H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$)、7. 15
 (1 H, dd, $J = 2.5 \text{ Hz}, 9 \text{ Hz}$)、7. 3
 25 (1 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$)、7. 73 (1 H, d, $J =$

9.5 Hz)。

(14) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ;

1.5 - 1.9 (8H, m) 2.12 (2H, m)

2.5 (4H, m)、2.6 (2H, m)、2.7

5 (2H, m)、3.36 (3H, s)、3.6 (1H,

m) 3.60 (2H, s)、3.95 (2H, t, $J =$

6 Hz)、4.67 (2H, s)、6.71 (H, d,

$J = 9.5$ Hz)、6.93 (1H, d, $J = 2.5$

Hz)、7.12 (1H, dd, 2.5 Hz, 9 Hz)、

10 7.2 - 7.3 (6H, m)。

(15) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ;

1.7 - 2.0 (8H, m)、2.3 (2H, m)、

2.5 (2H, m)、2.8 (2H, m)、3.37

(3H, s)、3.4 (2H, m)、3.5 (2H,

15 m)、3.6 (1H, m)、4.02 (2H, t, $J =$

6 Hz)、4.68 (2H, s)、6.63 - 6.73

(4H, m) 6.97 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)、

7.12 - 7.23 (3H, m) 7.33 (1H, d,

$J = 9$ Hz)、7.74 (1H, d, $J = 9.5$ Hz)。

20 (16) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ;

7.75 (1H, d, $J = 9.5$ Hz)、7.35

(1H, d, $J = 9$ Hz)、7.15 (1H, dd, J

$= 9$ Hz、2.6 Hz)、7.01 (1H, d, $J =$

2.6 Hz)、6.73 (1H, d, $J = 9.5$ Hz)、

25 4.68 (2H, s)、4.15 (2H, t, $J =$

5. 8 Hz)、3. 75 - 3. 95 (1 H, m)、
 3. 58 - 3. 69 (1 H, m)、3. 37 (3 H,
 s)、3. 22 - 3. 35 (4 H, m)、2. 75 -
 2. 90 (2 H, m)、2. 55 - 2. 68 (2 H,
 5 m)、2. 18 - 2. 40 (4 H, m)、1. 40 -
 2. 05 (18 H, m)。

(17) ^1H -NMR (CDCl₃) δ ;

7. 73 (1 H, d, $J = 9.5$ Hz)、7. 40
 (1 H, br)、7. 29 (1 H, d, $J = 11.4$
 10 Hz)、7. 15 (1 H, dd, $J = 11.4$ Hz,
 2. 5 Hz)、7. 01 (1 H, d, $J = 2.5$ Hz)、
 6. 70 (1 H, d, $J = 9.5$ Hz)、4. 65
 (2 H, s)、4. 06 (2 H, t, $J = 6.2$ Hz)、
 3. 15 - 3. 65 (8 H, m)、3. 10 (2 H, d,
 15 $J = 7.5$ Hz)、2. 65 - 2. 90 (2 H, m)
 2. 35 - 2. 60 (2 H, m)、2. 10 - 2. 35
 (2 H, m)、1. 97 - 2. 10 (2 H, t, $J =$
 5. 6 Hz)、1. 10 - 1. 97 (19 H, m)。

(18) ^1H -NMR (CDCl₃) δ ;

20 1. 15 - 1. 85 (15 H, m)、2. 2 - 2. 4
 (2 H, m)、2. 45 - 2. 8 (4 H, m)、
 2. 85 - 3. 1 (4 H, m)、3. 15 - 3. 4
 (10 H, m)、4. 05 - 4. 2 (4 H, m)、
 4. 55 - 4. 7 (4 H, m)、6. 72 (1 H, d,
 25 $J = 9.5$ Hz)、7. 0 (1 H, d, $J = 2.5$

H z)、7. 1 5 (1 H, d d, J = 2. 5 H z,
9. 0 H z)、7. 3 2 (1 H, d, J = 9 H z)、
7. 7 4 (1 H, d, J = 9. 5 H z)。

(1 9) ¹H-NMR (C D C l₃) δ ;

5 1. 1 0 - 2. 0 0 (2 3 H, m)、2. 1 0 -
2. 6 5 (8 H, m)、2. 8 0 - 3. 2 5 (2 H,
m)、3. 3 6 (3 H, s)、3. 4 5 - 3. 6 5
(2 H, m)、3. 9 5 - 4. 1 0 (2 H, m)、
4. 6 3 (2 H, s)、6. 7 0 (1 H, d, J =
10 9. 5 H z)、6. 9 9 (1 H, b r s)、7. 1 5
(1 H, b r d, J = 9 H z)、7. 3 1 (1 H, d,
J = 9 H z)、7. 7 4 (1 H, d, J = 9. 5 H z)。

(2 0) ¹H-NMR (C D C l₃) δ ;

1. 5 - 1. 7 (2 H, m)、1. 7 5 - 1. 9 (4 H,
15 m)、2. 1 5 - 2. 3 (2 H, m)、2. 6 - 2. 7
(2 H, m)、2. 7 - 2. 8 (2 H, m)、2. 8 5
- 2. 9 5 (4 H, m)、3. 4 5 (3 H, s)、
3. 5 - 3. 6 5 (1 H, m)、3. 9 5 - 4. 0 5
(2 H, m)、4. 6 5 (2 H, s)、6. 6 4 (1 H,
20 d, J = 9. 5 H z)、6. 9 1 (1 H, d, J =
2. 5 H z)、7. 0 5 (1 H, d d, J = 2. 5 H z,
9. 0 H z)、7. 3 9 (1 H, d, J = 9. 0 H z)、
7. 7 0 (1 H, d, J = 9. 5 H z)、8. 0 0
(1 H, b r)。

25 (2 1) ¹H-NMR (C D C l₃) δ ;

1. 0 - 2. 0 (19 H, m)、2. 1 - 2. 3 (2 H, m) 2. 4 - 2. 6 (2 H, m)、2. 7 - 2. 9 (2 H, m)、3. 2 - 3. 4 (4 H, m)、3. 3 6 (3 H, s)、3. 5 - 3. 6 5 (1 H, m)、
- 5 3. 9 5 - 4. 0 5 (2 H, m)、4. 6 7 (2 H, s)、6. 7 1 (1 H, d, $J = 9.5 \text{ Hz}$)、
7. 1 3 (1 H, dd, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 9.0 Hz)、
7. 3 4 (1 H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$)、7. 7 5 (1 H, d, $J = 9.5 \text{ Hz}$)。
- 10 (2 2) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ;
1. 6 - 1. 7 (4 H, m)、2. 2 5 - 2. 3 5 (2 H, m)、3. 1 1 (2 H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$)、
3. 2 5 - 3. 3 5 (2 H, m) 3. 6 7 (2 H, t, $J = 6.0 \text{ Hz}$)、3. 9 - 4. 0 (2 H, m)、
- 15 4. 4 4 (2 H, s)、6. 7 1 (2 H, d, $J = 9.5 \text{ Hz}$)、6. 9 2 (1 H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$)、
7. 0 9 (1 H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 9.0 Hz)、
7. 3 - 7. 4 (6 H, m)、7. 7 3 (1 H, d, $J = 9.5 \text{ Hz}$)。

20 実施例 1 4 6

適当な出発原料を用い、実施例 1 及びと実施例 8 と同様にして前記実施例 4, 1 4 ~ 7 5, 1 1 5 ~ 1 3 0, 1 3 7, 1 4 0, 1 4 1, 1 4 2 及び 1 4 5 の化合物を得る。

25 実施例 1 4 7

- 適当な出発原料を用い、実施例 2 と同様にして前記実施例 1 4 ~ 1 8, 2 0 ~ 2 6, 2 8 ~ 4 2, 4 8 ~ 5 2, 5 4, 5 5, 7 1 ~ 7 5, 7 8 ~ 9 6, 9 9, 1 0 2 ~ 1 0 4, 1 0 6, 1 1 5, 1 1 7, 1 1 9, 1 2 4, 1 2 6 ~ 1 3 2 及び 1 3 4 の化合物を得る。

実施例 1 4 8

適当な出発原料を用い、実施例 3 と同様にして前記実施例 1 1 3 の化合物を得る。

実施例 1 4 9

- 10 適当な出発原料を用い、実施例 5 と同様にして前記実施例 7 6 ~ 9 2, 9 4 ~ 1 1 4 及び 1 4 4 の化合物を得る。

実施例 1 5 0

- 15 適当な出発原料を用い、実施例 6 及び 9 と同様にして前記実施例 1 4 ~ 7 1, 7 6 ~ 1 4 1 及び 1 4 3 ~ 1 4 5 の化合物を得る。

実施例 1 5 1

適当な出発原料を用い、実施例 7 と同様にして前記実施例 1 1 5 ~ 1 2 2 及び 1 2 4 ~ 1 2 6 の化合物を得る。

20 実施例 1 5 2

適当な出発原料を用い、実施例 1 0 と同様にして前記実施例 1 3 2 の化合物を得る。

実施例 1 5 3

- 25 適当な出発原料を用い、実施例 1 1 と同様にして前記実施例 1 3 1 及び 1 3 3 を得る。

薬理試験例 I

試験化合物の血小板凝集抑制作用は、ボーン
(Born)らの方法 [J. Physiol.,
London, 162, 67 (1962)] により、血
5 小板凝集計 [Platelet Aggregation
Tracer、二光バイオサイエンス株式会
社製] を用いて測定した。

ヒトより採血した血液に、該血液 9 容に対して 3. 8
% クエン酸ナトリウムを 1 容となる割合で混合し、この
10 試料を 1100 rpm、10 分間遠心分離して多血小板
血漿 [platelet rich plasma
(PRP)] を得た。残りの試料を更に 3000 rpm、
15 分間遠心分離して乏血小板血漿 [platelet
poor plasma (PPP)] を得た。

15 上記で得られた PRP 中の血小板数を、コールターカ
ウンター (Coulter Counter,
Coulter Electronics Inc.
製) を用いて測定し、該 PRP の血小板数が 300, 0
00 個/ μ l となるようにこれを PPP で希釈して
20 PRP 液を調製した。

試験化合物を予め定めた濃度で含有する溶液 2 μ l と、
上記で調製した PRP 液 200 μ l とを凝集測定用セル
に入れ、37℃で1分間加温し、次にこのセルにアデノ
シン・ジホスフェート (ADP、シグマ社製) 或いはコ
25 ラーゲンの懸濁液 (Collagen Reagent

Horm, Hormon-Chemie社製)のいずれ
 か20 μ lを加えて血小板の凝集を誘発させ、その透過
 度の変化を測定し、血小板凝集曲線を作成した。なお、
 上記ADP及びコラーゲンの濃度はそれぞれ最終濃度が
 5 7.5 μ M及び20 μ g/mlとなるように調製した。

血小板の最大凝集率[Maximum
 Aggregation Rate (MAR)]を、下
 式により血小板凝集曲線から算出した。

$$MAR = (b - a) / (c - a) \times 100$$

10 ここでaは同様の試験により求めたPRPの透過度を、
 bは上記試験における試験化合物及び凝集誘発剤を含有
 するPRP液の最大変化時の透過度、またcは同様の試
 験により求めたPPPの透過度をそれぞれ示す。

また、上記において試験化合物を加えない対照につい
 15 ても同様にしてMARを算出し、この値を基準として、
 上記試験における種々の濃度での各試験化合物の血小板
 凝集の抑制率(%)を、下式により算出した。

$$\text{抑制率} = \left(1 - \frac{\text{試験化合物を加えたPRPのMAR}}{\text{試験化合物を加えないPRPのMAR}}\right) \times 100$$

20 試験化合物の種々の濃度での血小板凝集抑制率(%)
 を求め、また之等の値より各試験化合物の50%血小板
 凝集抑制濃度(IC₅₀)を求めた。

上記各実施例で得られた化合物を試験化合物として用
 いて得られた上記IC₅₀値を表57及び表58に示す。

【表 5 7】

供試化合物	I C ₅₀ (μモル)		供試化合物	I C ₅₀ (μモル)	
	A	D P		A	D P
実施例 15	10	3.6	実施例 67	4.5	2.9
実施例 16	6.3	7.4	実施例 68	15	7.1
実施例 19	6.1	5.3	実施例 69	15	9.5
実施例 20	2	1.2	実施例 70	40	22
実施例 21	4.2	3.1	実施例 71	18	7.4
実施例 23	8	9.5	実施例 73	25	6.9
実施例 24	14	14	実施例 74	17	20
実施例 26	15	14	実施例 75	9.1	13
実施例 27	6.7	7.7	実施例 77	2.1	4.9
実施例 29	12	6.3	実施例 78	1.4	0.38
実施例 30	3.7	2	実施例 79	1.3	2.5
実施例 32	4.8	6.1	実施例 80	13	15
実施例 33	5.6	9.1	実施例 81	6.1	11
実施例 35	11	11	実施例 82	4.5	3.8
実施例 36	11	20	実施例 83	11	4.3
実施例 40	13	20	実施例 84	9.5	9.1
実施例 41	8.7	11	実施例 85	2.1	0.57
実施例 42	20	13	実施例 86	8	12
実施例 45	22	25	実施例 87	4.7	-
実施例 46	20	20	実施例 88	2.8	1.4
実施例 47	25	29	実施例 89	7.7	3.8
実施例 49	6.9	22	実施例 90	5.3	5.4
実施例 53	11	13	実施例 93	1.2	2.6
実施例 55	3.7	2.6	実施例 94	1.4	2.3
実施例 56	14	7.7	実施例 95	10	7.1
実施例 57	18	17	実施例 96	8.7	6.5
実施例 58	3.8	4.8	実施例 97	14	18
実施例 60	15	5.3	実施例 98	9.1	12
実施例 61	4.9	6.3	実施例 99	2.9	3.5
実施例 62	18	17	実施例 100	13	6.5
実施例 64	9	10	実施例 101	2.9	3.2
実施例 65	11	14	実施例 102	9.5	15

【表 5 8】

供試化合物	I C ₁₀ (μモル)		供試化合物	I C ₁₀ (μモル)	
	A D P	コラーゲン		A D P	コラーゲン
実施例 103	2. 6	3. 2	実施例 119	2 0	2 0
実施例 104	3. 5	2. 3	実施例 122	2 2	2 9
実施例 105	2. 2	1. 1	実施例 123	1 7	9. 5
実施例 106	1. 4	0. 9	実施例 126	2 0	1 5
実施例 107	3. 4	3. 2	実施例 128	2 5	2 0
実施例 108	2. 9	2	実施例 130	1 4	1 3
実施例 109	4. 9	6. 3	実施例 131	2. 4	1. 3
実施例 110	4. 7	8. 3	実施例 132	2. 4	1. 8
実施例 111	2. 2	2. 9	実施例 133	2. 9	—
実施例 112	0. 8 3	0. 6 9	実施例 135	2 2	—
実施例 114	6. 5	4	実施例 143	3. 8	2. 3

15 薬理試験例Ⅱ

心拍数の増加及び血圧の降下作用を、雑犬（体重 10～20 kg）を用いて以下の通り測定した。即ち、犬をペンタバルビタールナトリウムの静脈内投与により麻酔後、背位に固定し、人口呼吸下に試験を行なった。血圧は大

20 腿動脈に挿入したカニューレを介して血圧トランスデューサー（P23XL、Gould Statham Instruments, Inc. 製）を用いて測定した。また心拍数は上記血圧の脈波によりタコメーターを介して測定した。之等の信号は熱ペン式レコーダー

25 （Recti-Horize 8K、日本電気三栄社

製)上に記録した。

上記各実施例で得られた化合物を試験化合物とし、之等をN, N'-ジメチルホルムアミドに溶解して、上記試験犬の大腿静脈に挿入したカニューレより、それぞれ
5 300 μ g/kgとなる量で投与し、該試験化合物の投与後の心拍数を上記に従い測定し、その最大変化値を求めた。

得られた結果を表59に示す。

【表59】

10

15

20

試験化合物	心拍数最大変化値(ビート/分) (投与量300 μ g/kg)
実施例15	1
実施例16	1
実施例19	24
実施例23	-2
実施例27	7
実施例28	0
実施例61	17
実施例62	2
実施例68	30
実施例83	9
実施例85	13
実施例109	16

薬理試験例Ⅲ

血小板機能が正常でかつ健康なヒトより0.1%エチレンジアミン四酢酸・二ナトリウム塩(EDTA・
25

4 Na) 添加にて採血を行ない速やかに多血小板血漿 (PRP) を分離した。続いてタイロド緩衝液 (50 mM トリス、0.1% EDTA, Ca(-), Mg(-), 0.14% BSA 添加 pH = 7.4) にて二回洗浄し同緩衝液に 300,000 / μ l の血小板数に調整して懸濁した (EDTA-WP)。コラーゲンはシグマ社製タイプ I (ウシ皮膚由来) 4 mg を 83.5 mM の酢酸 0.25 ml に溶かし、8 ml の蒸留水を加え、4 °C にて 2 分間超音波懸濁を行った後、上清 5 ml をとりコラーゲン溶液とした。化合物は可能な限り 2×10^{-2} M 以上の濃度となるようにジメチルフォルムアミド (DMF) に溶解させた。通常、血小板凝集能の検査方法に用いられる血小板凝集トレーサー (二光バイオサイエンス株式会社製) を利用して血小板浮遊液の濁度の変化をガラスキューベット越しに透過光の変化を記録し、血小板粘着度を測定した。なお記録計の感度を通常の 5 倍の感度 (20 mV) として変化をトレースした。付属のガラスキュービット EDTA-WP、200 μ l を入れさらに化合物液 1 μ l を添加して室温にて 5 分間インキュベートした後、血小板トレーサーにキューベットをセットした 37 °C になるまで 1 分間待ちコラーゲン液を 20 μ l (50 μ g / ml) 前後に添加して血小板粘着度を測定した。

上記試験における種々濃度での各試験化合物のコラーゲン粘着抑制率 (%) は、下記式により算出した。

$$\text{抑制率} = \left(1 - \frac{\text{試験化合物を加えた血小板粘着度}}{\text{試験化合物を加えない血小板粘着度}} \right) \times 100$$

結果を表 6 0 に示す。

【表 6 0】

5

10

供試化合物	投 与 量 (μ モル)	コラーゲン粘着 抑制率 (%)	供試化合物	投 与 量 (μ モル)	コラーゲン粘着 抑制率 (%)
実施例 16	1 0	4 8	実施例 53	3 0	3 5
実施例 20	1 0	4 9	実施例 76	3 0	3 5
実施例 28	1 0	4 8	実施例 62	1 0 0	5 4
実施例 75	3 0 0	5 7	実施例 61	3 0	3 5
実施例 85	3	5 0	実施例 27	3 0	4 0
実施例 86	1 0	4 7	実施例 64	3 0	3 1
実施例 119	1 0	4 0	実施例 73	1 0 0	3 6
実施例 123	1 0	3 9	実施例 121	3 0	3 8
実施例 130	1 0	4 3			
実施例 134	1 0	4 5			

15

〔薬理試験例 IV〕

サイクリック AMP ホスホジエステラーゼ阻害作用：

20 本発明化合物のサイクリック AMP ホスホジエステラーゼ阻害作用を、バイオシミカ・エ・バイオフィジカ・
 アクタ (Biochimica et
 Biophysica Acta) 第 4 2 9 巻、4 8 5
 ～ 4 9 7 頁 (1 9 7 6 年) およびバイオケミカル・メデ
 25 イシン (Biochemical Medicine)

第10巻、301～311頁（1974年）に記載の方法に準じて測定した。

すなわち、前記薬理試験例Iにおいて用いたヒトのPRP試料をさらに3000rpmで10分間遠心して得た血小板に、トリス-HCl緩衝液（50ミリモル）にMgCl₂（1ミリモル）を加えた溶液（pH7.4、10ml）を加え、ホモゲナイザーで血小板を磨砕し、ついで2回凍結融解し、さらに超音波処理、超遠心分離に付し、その上清を粗酵素液として用いた。

10 この粗酵素液10mlを、トリス-HCl緩衝液（pH6.0、50ミリモル）で緩衝化したDEAE-セルロースカラムに通し、同緩衝液30mlで洗浄溶出した。これに酢酸ナトリウム-トリス-HCl緩衝液を用い、リニアグラディエント法にて0.5ml/分の流速にて5ml
15 ずつのフラクションに分けて溶出した（総溶出液量、約300ml）。これにより、100マイクロモルの高いサイクリックAMP基質濃度で2ナノモル/ml/分以下の弱い活性を有し、かつ、0.4マイクロモルの低いサイ
20 強い活性を有するフラクションを得、これをサイクリックAMPホスホジエステラーゼとして用いた。

各種濃度の試験化合物水溶液0.1mlとサイクリックAMP（トリチウムサイクリックAMP）0.4マイクロモルを含むトリス-HCl緩衝液（pH8.0、40
25 ミリモル。牛血清アルブミン50μgおよびMgCl₂

4 ミリモルを含有) とを混合し、基質液 0.2 ml を調製した。

上記基質液に前記サイクリック AMP ホスホジエステラーゼ溶液 0.2 ml を添加し、30℃で20分間反応させ、トリチウムサイクリック AMP をトリチウム 5'-AMP に変えた。この反応液を沸騰水中に浸漬して反応を停止させたのち、氷水中で冷却した。これに蛇毒 (1 mg/ml) 0.05 ml を加えて、30℃で10分間反応させてトリチウム 5'-AMP をさらにトリチウムアデノシンに変え、この反応液を陽イオン交換樹脂に通し、トリチウムアデノシンを吸着させ、蒸留水で洗浄し、3 N アンモニア水 1.5 ml で溶出した。この溶出液について、常法により液体シンチレーションカウンターを用いて生成トリチウムアデノシンを計測することにより、ホスホジエステラーゼ活性を測定した。

この結果より、各濃度での試験化合物のホスホジエステラーゼ活性値 (V_s) を求め、コントロール (試験化合物を含まない水) の活性値 (V_c) とから、次式によってホスホジエステラーゼ阻害率 (%) を算出した。

$$\text{ホスホジエステラーゼ阻害率 (\%)} = \frac{V_c - V_s}{V_c} \times 100$$

試験化合物の種々の濃度でのホスホジエステラーゼ阻害率 (%) を求め、またこれらの値より各試験化合物の 50% ホスホジエステラーゼ阻害濃度 (IC_{50}) を求めた。

上記各実施例で得られた化合物を試験化合物として用いて得られた上記 IC_{50} 値を表 6 1 に示す。

【表 6 1】

5	供試化合物		IC_{50} (μ モル)
	実施例		
	2 8		0 . 4 8
	7 9		0 . 1 以下
	8 5		0 . 1 以下
	8 9		0 . 1 以下
	1 3 4		0 . 4 9
	9 3		0 . 1 以下
	1 4 3		1 . 4 4
	7 0		0 . 1 以下

10 製剤例 1

錠剤の調製

それぞれ 5 mg の 6 - [4 - { N - シクロオクチルメチル - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル)

エチル] アミノ } ブトキシ] カルボスチリルを含有する
15 経口投与のための錠剤 1 0 0 0 錠を次の処方により調製する。

配 合	量 (g)
-----	---------

6 - [4 - { N - シクロオクチルメチル - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリ	5
--	---

20 ジニル) エチル] アミノ } ブトキシ]

カルボスチリル

乳 糖 (日本薬局方品)	5 0
----------------	-----

コーンスターチ (日本薬局方品)	2 5
--------------------	-----

結晶セルロース (日本薬局方品)	2 5
--------------------	-----

25 メチルセルロース (日本薬局方品)	1 . 5
------------------------	-------

ステアリン酸マグネシウム（日本薬局方品） 1

即ち、6 - [4 - { N - シクロオクチルメチル - N -
[2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) エチル]
アミノ } ブトキシ] カルボスチリル、乳糖、コーンスタ
5 ーチ及び結晶セルロースを充分混合し、混合物をメチル
セルロースの 5 % 水溶液で顆粒化し、200 メッシュの
篩に通して注意深く乾燥する。乾燥した顆粒を 200 メ
ッシュの篩に通してステアリン酸マグネシウムと混合し
て錠剤にプレス成形する。

10 製剤例 2

カプセル剤調製

それぞれ 10 mg の 6 - [3 - { N - ベンジル - N -
[2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) エチル]
アミノスルホニル } プロポキシ] カルボスチリルを含有
15 する経口使用のための 1000 個の 2 片硬質ゼラチンカ
プセルを次の処方により調製する。

配	合	量 (g)
6 - [3 - { N - ベンジル - N - [2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) エチル]	10	
20 アミノスルホニル } プロポキシ] カルボス チリル		
乳	糖	(日本薬局方品)
80		
澱	粉	(日本薬局方品)
30		
滑	石	(日本薬局方品)
5		
25 <u>ステアリン酸マグネシウム（日本薬局方品）</u>		1

即ち、上記各成分を細かく粉末にし、均一な混合物になるように充分攪拌した後、所望の寸法を有する経口投与用のゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 2

5 注射剤の調製

非経口投与に適する殺菌した水溶液を次の処方により調製する。

配 合		量 (g)
10	6 - [4 - {N - シクロヘキシルメチル -	
	N - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) ア	1
	ミノ} ブトキシ] カルボスチリル	
	ポリエチレングリコール (日本薬局方品)	
	(分子量: 4000)	0.3
	塩化ナトリウム (日本薬局方品)	0.9
15	ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエ	
	ート (日本薬局方品)	0.4
	メタ重亜硫酸ナトリウム	0.1
	メチルパラベン (日本薬局方品)	0.18
	プロピルパラベン (日本薬局方品)	0.02
20	注射用蒸留水	100 ml

即ち、上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを攪拌しながら 80℃ で上記の約半量の蒸留水に溶解させ、得られた溶液を 40℃ まで冷却し、これに 6 - [4 - {N - シクロヘキシルメチル - N -

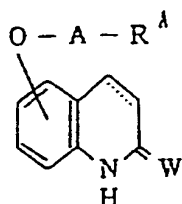
25 (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) アミノ} ブトキシ]

カルボスチリル、次いでポリエチレングリコール及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを溶解させ、次ぎに得られた溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調製し、適当なフィルターペーパーを用いて滅菌濾過して、注射剤を調製する。

請求の範囲

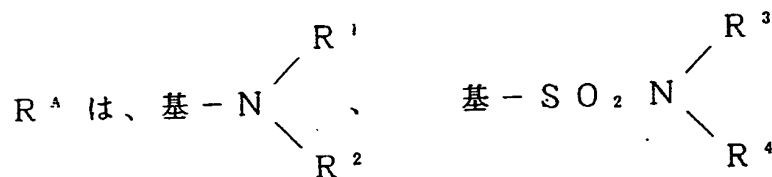
1. 一般式 (1A),

5

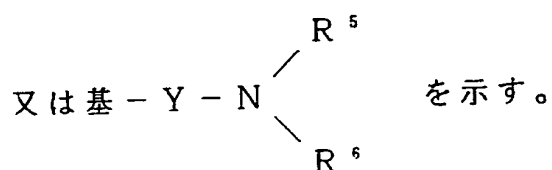


(1A)

10 (式中 A は低級アルキレン基を示す。

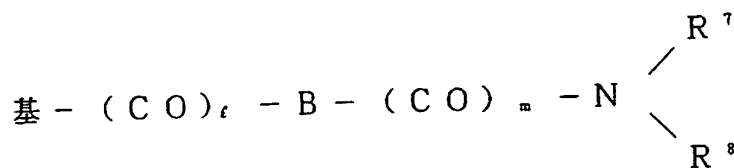


15



(式中、 R^1 は

20



(ここで、 l 及び m は 0 又は 1 を示す。B は低級アルキレン基を示す。 R^7 及び R^8 は、同一又は異なって、水素原子、水酸基を有することのある低級アルキル基、又は低級アルカノイル基を示す。また R^7 及び R^8 は、こ
25 れらが結合する窒素原子と共に窒素原子、酸素原子もし

くは硫黄原子を介し又は介することなく互いに結合して5又は6員の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環には、水酸基、低級アルコキシ低級アルコキシ基又は水酸基を有することのある低級アルキル基、置換基として

5 低級アルキル基を有することのあるアミノ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、オキソ基及び置換基して低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基なる群から選ばれた基が1〜3個置換していてもよい。また該複素環には低級アルキレンジオキシ基が置換していてもよい。) ; 低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基 ; カルボキシ基置換低級アルキル基 ; 置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基置換低級アルキル基 ; 水酸基を有する低級アルキル基 ; イミダゾリル置換低級アルキル基 ; ピリジル置換低級アルキル基 ;

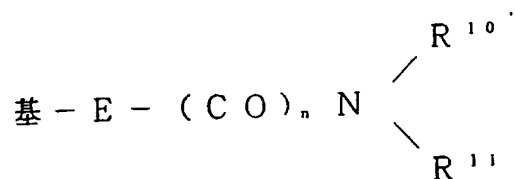
15 級アルキル基 ; ピロリジン環上に置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基及び水酸基なる群から選ばれた基を1〜3個有することのあるピロリジニル低級アルキル基 ; 又は基 $-SO_2-D-R^9$ (ここでDは低級アルキレン基を示す。R⁹は、ハロゲン原子或いは窒素原子を1〜3個有する5又は6員の飽和又は不飽和の複素環残基を示す。該複素環上には置換基として水酸基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、或いは低級アルコキシ低級アルコキシ基又は水酸基を有することのある低級アルキル基

20 25 を有していてもよい。)を示す。

R^2 は、水素原子；シクロアルキル低級アルキル基；
 シクロアルキル基；フェニル基；フェニル環上に置換基
 としてハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、カル
 ボキシ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を
 5 1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基；ピ
 リジル置換低級アルキル基；チエニル置換低級アルキル
 基；シクロアルキルカルボニル基；ベンゾイル基；テト
 ラヒドロピラニル置換低級アルキル基；フェニル低級ア
 ルキルスホニル基；フェニルスルホニル基；又はシクロ
 10 アルキル低級アルキルスホニル基を示す。

R^1 と R^2 は、これらが結合する窒素原子と共にピロ
 リジニル基を形成してもよい。該ピロリジニル基上には
 水酸基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコ
 キシ低級アルコキシ基又は水酸基を有する低級アルキル
 15 基、低級アルコキシカルボニル基、ピペリジニルカルボ
 ニル基、及び置換基としてシクロアルキル低級アルキル
 基を有することのあるアミノカルボニル基なる群より選
 ばれた基が1～2個置換しているものとする。

R^3 は、水素原子、水酸基を有することのある低級ア
 20 ルキル基；カルボキシ置換低級アルキル基；低級アルコ
 キシカルボニル基置換低級アルキル基；



25 (ここでEは水酸基を有することのある低級アルキレン

基を示す。n は 0 又は 1 を示す。R¹⁰ 及び R¹¹ は、同一又は異なって、水素原子；水酸基を有することのある低級アルキル基；又は低級アルカノイル基を示す。また R¹⁰ 及び R¹¹ は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介し又は介することなく 5 又は 6 員の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、水酸基、オキソ基；低級アルコキシ低級アルコキシ基；低級アルコキシ低級アルコキシ基又は水酸基を有することのある低級アルキル基；及び置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基なる群から選ばれた基が 1 ～ 3 個置換していてもよい。；又はピロリジン環上に置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基及び水酸基なる群から選ばれた基を 1 ～ 3 個有することのあるピロリジニル低級アルキル基を示す。

R⁴ は、水素原子；シクロアルキル基；シクロアルキル低級アルキル基；フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を 1 ～ 3 個有することのあるフェニル低級アルキル基；フェニル基；チエニル置換低級アルキル基；ピリジル置換低級アルキル基；イミダゾリル置換低級アルキル基；又はテトラヒドロピラニル置換低級アルキル基を示す。

Y は、基 —NH—C(=O)— 、基 —NH—C(=S)— 、

又は基 $\text{—}\overset{\text{|||}}{\underset{\text{S}}{\text{C}}}\text{—}$ を示す。

R^5 及び R^6 は、同一又は異なって、水素原子；低級アルキル基；シクロアルキル基；シクロアルキル低級アルキル基；又はピペリジニル環上に置換基として低級アルコキシ低級アルコキシ基又は水酸基を有することのあるピペリジニル低級アルキル基を示す。]

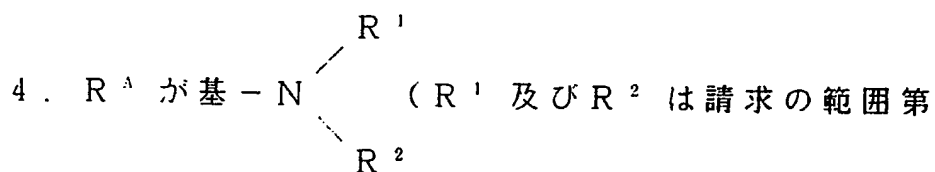
Wは、酸素原子又は硫黄原子を示す。

カルボスチリル骨格の3，4位の炭素間結合は一重結合又は二重結合を示す。但しWが酸素原子で R^1 が水酸基を有する低級アルキル基を示すとき、 R^2 は、水素原子、シクロアルキル基又はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基及びハロゲン原子なる群から選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基であってはない。また R^1 と R^2 とがピロリジニル基を形成する時、該ピロリジニル基は水酸基又は水酸基を有する低級アルキル基が1個置換したピロリジニル基でないものとする。]

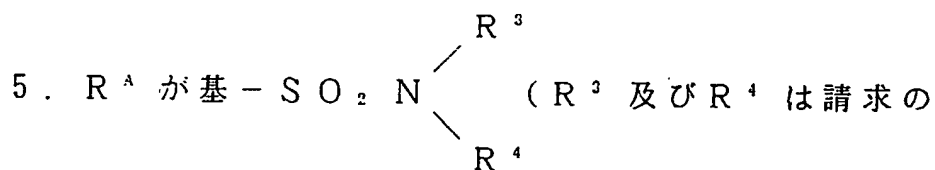
で表わされるカルボスチリル誘導体又はその塩。

20 2. Wが酸素原子である請求の範囲第1項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

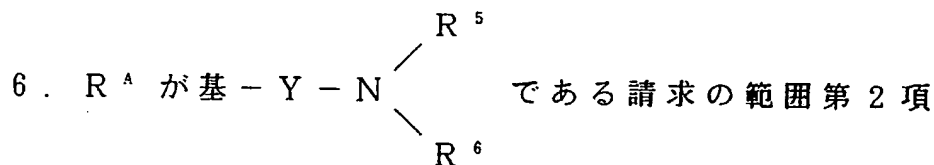
3. Wが硫黄原子である請求の範囲第1項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。



1 項に同じ。) である請求の範囲第 2 項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

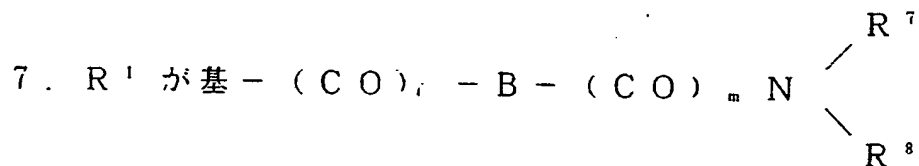


範囲第 1 項に同じ。) である請求の範囲第 2 項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。



記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

15



(l , m , B , R^7 及び R^8 は、請求の範囲第 1 項に同じ。) である請求の範囲第 4 項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

20

8. R^1 が基 - SO₂ - D - R⁹ (D 及び R^9 は請求の範囲第 1 項に同じ。) である請求の範囲第 4 項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

9. R^1 と R^2 が、これらが結合する窒素原子と共に
25 ピロリジニル基を形成し、該ピロリジニル基上には水酸

基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ
低級アルコキシ基又は水酸基を有する低級アルキル基、
低級アルコキシカルボニル基、ピペリジニルカルボニル
基及び置換基としてシクロアルキル低級アルキル基を有
5 することのあるアミノカルボニル基なる群より選ばれた
基が1～2個置換しているものとする。である請求の範
囲第4項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

10 10. R^1 が低級アルコキシカルボニル基置換低級ア
ルキル基、カルボキシ基置換低級アルキル基、置換基と
して低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニ
ル基置換低級アルキル基、水酸基を有する低級アルキル
基、イミダゾリル置換低級アルキル基、ピリジニル置換
低級アルキル基又は、ピロリジン環上に置換基として低
級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基及び水
15 酸基なる群から選ばれた基を1～3個有することのある
ピロリジニル低級アルキル基である請求の範囲第4項記
載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

20 11. R^2 がフェニル環上に置換基としてハロゲン原
子、低級アルキル基、シアノ基、カルボキシ基及び低級
アルコキシ基なる群より選ばれた基を1～3個有するこ
とのあるフェニル低級アルキル基である請求の範囲第7
項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

25 12. R^3 が、水素原子、シクロアルキル低級アルキ
ル基、シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル置換低
級アルキル基、チエニル置換低級アルキル基、シクロア

ルキルカルボニル基、ベンゾイル基、テトラヒドロピラ
ニル置換低級アルキル基、フェニル低級アルキルスルホ
ニル基、フェニルスルホニル基又はシクロアルキル低級
アルキルスルホニル基である請求の範囲第7項記載のカ
5 ルボスチリル誘導体又はその塩。

13. R^2 がフェニル環上に置換基としてハロゲン原
子、低級アルキル基、シアノ基、カルボキシ基及び低級
アルコキシ基なる群より選ばれた基を1～3個有するこ
とのあるフェニル低級アルキル基である請求の範囲第8
10 項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

14. R^2 が、水素原子、シクロアルキル低級アルキ
ル基、シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル置換低
級アルキル基、チエニル置換低級アルキル基、シクロア
ルキルカルボニル基、ベンゾイル基、テトラヒドロピラ
15 ニル置換低級アルキル基、フェニル低級アルキルスルホ
ニル基、フェニルスルホニル基又はシクロアルキル低級
アルキルスルホニル基である請求の範囲第8項記載のカ
ルボスチリル誘導体又はその塩。

15. R^2 がフェニル環上に置換基としてハロゲン原
20 子、低級アルキル基、シアノ基、カルボキシ基及び低級
アルコキシ基なる群より選ばれた基を1～3個有するこ
とのあるフェニル低級アルキル基である請求の範囲第9
項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

16. R^2 が水素原子、シクロアルキル低級アルキ
25 基、シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル置換低級

アルキル基、チエニル置換低級アルキル基、シクロアル
キルカルボニル基、ベンゾイル基、テトラヒドロピラ
ニル置換低級アルキル基、フェニル低級アルキルスルホニ
ル基、フェニルスルホニル基又はシクロアルキル低級ア
5 ルキルスルホニル基である請求の範囲第9項記載のカル
ボスチリル誘導体又はその塩。

17. R^2 がフェニル環上に置換基としてハロゲン原
子、低級アルキル基、シアノ基、カルボキシ基及び低級
アルコキシ基なる群より選ばれた基を1～3個有するこ
10 とのあるフェニル低級アルキル基である請求の範囲第
10項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

18. R^2 が、水素原子、シクロアルキル低級アルキ
ル基、シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル置換低
級アルキル基、チエニル置換低級アルキル基、シクロア
15 ルキルカルボニル基、ベンゾイル基、テトラヒドロピラ
ニル置換低級アルキル基、フェニル低級アルキルスルホ
ニル基、フェニルスルホニル基又はシクロアルキル低級
アルキルスルホニル基である請求の範囲第10項記載の
カルボスチリル誘導体又はその塩。

19. ϵ が0で R^7 及び R^8 が、こられが結合する窒
素原子と共に窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介
し又は介することなく互いに結合して5又は6員の飽和
の複素環を形成し、該複素環には、水酸基、低級アルコ
キシ低級アルコキシ基又は水酸基を有することのある低
25 級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有するこ

とのあるアミノ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、
オキシ基及び置換基として低級アルキル基を有すること
のあるアミノカルボニル基なる群から選ばれた基が1～
3個置換していてもよい。また該複素環には低級アルキ
5 レルジオキシ基が置換していてもよい。である請求の範
囲第11項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

20. ℓ が0で R^7 及び R^8 が、同一又は異なって、
水素原子、水酸基を有することのある低級アルキル基、
又は低級アルカノイル基である請求の範囲第11項記載
10 のカルボスチリル誘導体、又はその塩。

21. ℓ が0で R^7 及び R^8 が、これらが結合する窒
素原子と共に窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介
することなく互いに結合して5又は6員の飽和の複素環
を形成し、該複素環には、水酸基、低級アルコキシ低級
15 アルコキシ基又は水酸基を有することのある低級アルキ
ル基、置換基として低級アルキル基を有することのある
アミノ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、オキシ基
及び置換基として低級アルキル基を有することのあるア
ミノカルボニル基なる群から選ばれた基が1～3個置換
20 していてもよい。また該複素環には低級アルキレンジオ
キシ基が置換していてもよい。である請求の範囲第12
項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

22. ℓ が0で R^7 及び R^8 が、同一又は異なって、
水素原子、水酸基を有することのある低級アルキル基、
25 又は低級アルカノイル基である請求の範囲第12項記載

のカルボスチリル誘導体又はその塩。

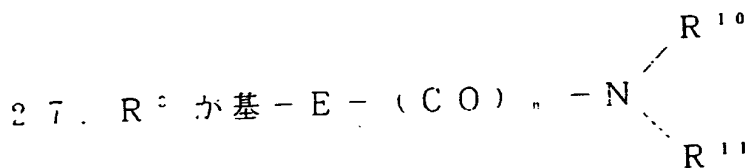
23. ℓ が 1 である請求の範囲第 11 又は 12 項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

24. カルボスチリル骨格の 3, 4 位の結合が一重結合である請求の範囲第 13 ~ 22 項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

25. カルボスチリル骨格の 3, 4 位の結合が二重結合である請求の範囲第 13 ~ 22 項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

26. 複素環が、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、イソチアゾリジニル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1, 2-チアジニル基である請求の範囲第 19 又は 21 項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

15



(式中、E、n、 R^{10} 及び R^{11} は請求の範囲第 1 項における定義に同じ。) である請求の範囲第 5 項記載のカル

20 ボスチリル誘導体又はその塩。

28. R^3 が水素原子、水酸基を有することのある低級アルキル基、カルボキシ置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、又はピロリジン環上に置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基及び水酸基からなる群から選ばれた

25

基を1～3個有することのあるピロリジニル低級アルキル基である請求の範囲第5項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

29. R^{10} 及び R^{11} が、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介し又は介することなく5又は6員の飽和の複素環を形成し、該複素環上には、水酸基、オキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基又は水酸基を有することのある低級アルキル基、及び置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基からなる群から選ばれた基を1～3個有していてもよい。また該複素環上には、低級アルキレンジオキシ基が置換していてもよい、である請求の範囲第27項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

30. R^{10} 及び R^{11} が、同一又は異なって、水素原子、水酸基を有することのある低級アルキル基又は低級アルカノイル基である請求の範囲第27項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

31. R^4 がシクロアルキル基、シクロアルキル低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基からなる群より選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基、又はチエニル置換低級アルキル基、である請求の範囲第27又は28項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

32. R^1 が水素原子、フェニル基、ピリジル置換低級アルキル基、イミダゾリル置換低級アルキル基又はテトラヒドロピラニル置換低級アルキル基である請求の範囲第27又は28項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

33. 複素環がピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、イソチアゾリジニル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1, 2-チアジニルである請求の範囲第29項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

34. カルボスチリル骨格の3, 4位の炭素原子間の結合が一重結合である請求の範囲第28, 29又は30項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

35. カルボスチリル骨格の3, 4位の炭素原子間の結合が二重結合である請求の範囲第28, 29又は30項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

36. Yが基 —NH—C— である請求の範囲第6項記載



のカルボスチリル誘導体又はその塩。

37. Yが基 —NH—C— 又は基 —C— である請求の範囲第6項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。



のカルボスチリル誘導体又はその塩。

38. カルボスチリル骨格の3, 4位の炭素原子間の結合が一重結合である請求の範囲第36又は37項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

39. カルボスチリル骨格の3, 4位の炭素原子間の結合が二重結合である請求の範囲第36又は37項記載のカルボスチリル誘導体又はその塩。

40. 6-[4-{N-[2-(4-ヒドロキシ-1-
5 -ピペリジニル)エチル]-N-ベンジルアミノ}ブトキシ]カルボスチリル

41. 6-{4-[N-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)カルボニルメチル]-N-ベンジルアミノ}ブトキシ}カルボスチリル

10 42. 6-[5-{N-[2-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)エチル]-N-(2-クロロベンジル)アミノ}ペンチルオキシ]カルボスチリル

43. 6-[3-{N-[2-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)エチル]-N-シクロオクチルアミ
15 ノ}スルホニルプロポキシ]カルボスチリル

44. 6-[4-{N-[2-(ヒドロキシ-1-ピペリジニル)エチル-N-[(2-チエニル)メチル]アミノ}スルホニルブトキシ]カルボスチリル

45. 7-[4-{N-[2-(4-ヒドロキシ-1-
20 -ピペリジニル)エチル]-N-シクロオクチルメチルアミノ}スルホニルブトキシ]カルボスチリル

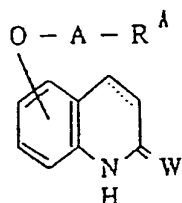
46. 6-[4-{N-[2-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)エチル]-N-(2-クロロベンジル)アミノ}スルホニルブトキシ]カルボスチリル

25 47. 6-[3-{N-[2-(4-ヒドロキシ-1

ーピペリジニル)エチル]ーNーシクロオクチルメチル
 アミノ}カルボニルアミノプロポキシ]カルボスチリル

48. 一般式(1A)

5

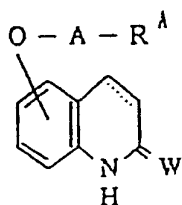


(1A)

10 (式中、A、R^A およびWの定義は請求の範囲第1項
 における定義に同じ；カルボスチリル骨格の3，4位の
 炭素原子間の結合は一重結合または二重結合を示す。)
 で表わされるカルボスチリル誘導体または、その塩を有
 効成分として含有する血小板凝集抑制剤。

15 49. 一般式(1A)

20



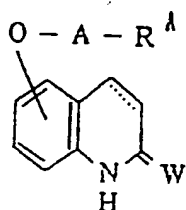
(1A)

(式中、A、R^A およびWの定義は請求の範囲第1項に
 25 における定義に同じ；カルボスチリル骨格の3，4位の炭

素原子間の結合は一重結合または二重結合を示す。) で表わされるカルボスチリル誘導体またはその塩を有効成分として含有するホスホジエステラーゼ阻害剤。

50. 一般式 (1A),

5



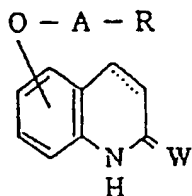
(1A)

10

(式中、A、R^A およびWの定義は請求の範囲第1項における定義に同じ；カルボスチリル骨格の3，4位の炭素原子間の結合は一重結合または二重結合を示す。) で表わされるカルボスチリル誘導体または、その塩を有効成分とする血小板粘着抑制剤。

51. 一般式 (1)

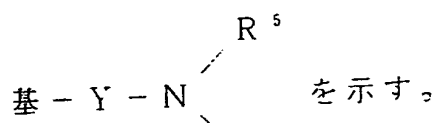
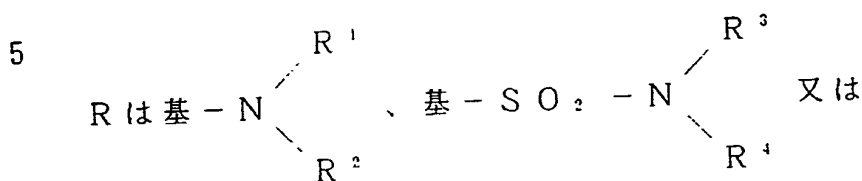
20



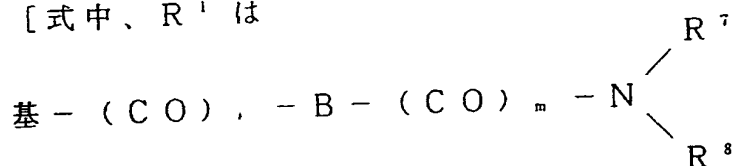
(1)

25

{式中、AおよびWの定義は請求の範囲第1項におけるAおよびWの定義に同じ；カルボスチリル骨格の3，4位の炭素原子間の結合は一重結合または二重結合を示す。



10 [式中、R¹は



で l 及び m は 0 又は 1 を示す。B は低級アルキレン基を示す。R⁷ 及び R⁸ は、同一又は異なって、水素原子、水酸基を有することのある低級アルキル基、又は低級アルカノイル基を示す。また R⁷ 及び R⁸ は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介し又は介することなく互いに結合して 5 又は 6 員の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環には、水酸基、低級アルコキシ低級アルコキシ基又は水酸基を有することのある低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、オキソ基及び置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基なる群から

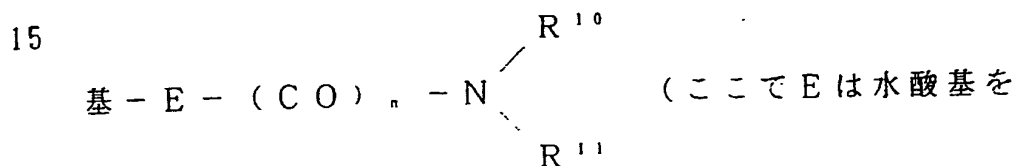
15
20
25

選ばれた基が 1 ～ 3 個置換していてもよい。また該複素環には低級アルキレンジオキシ基が置換していてもよい。) ; 低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基 ; カルボキシ基置換低級アルキル基 ; 置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基置換低級アルキル基 ; 水酸基を有する低級アルキル基 ; イミダゾリル置換低級アルキル基 ; ピリジル置換低級アルキル基 ; ピロリジン環上に置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基及び水酸基なる群から
5 選ばれた基を 1 ～ 3 個有することのあるピロリジニル低級アルキル基 ; 又は基 $-SO_2-D-R^9$ (D は低級アルキレン基を示す。R⁹ は、ハロゲン原子或いは窒素原子を 1 ～ 3 個有する 5 又は 6 員の飽和又は不飽和の複素環残基を示す。該複素環上には置換基として水酸基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボ
10 ニル基、或いは低級アルコキシ低級アルコキシ基又は水酸基を有することのある低級アルキル基を有していてもよい。) を示す。

R² は、水素原子 ; シクロアルキル低級アルキル基 ;
20 シクロアルキル基 ; フェニル基 ; フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、カルボキシ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を 1 ～ 3 個有することのあるフェニル低級アルキル基 ; ピリジル置換低級アルキル基 ; チエニル置換低級アルキル
25 基 ; シクロアルキルカルボニル基 ; ベンゾイル基 ; テト

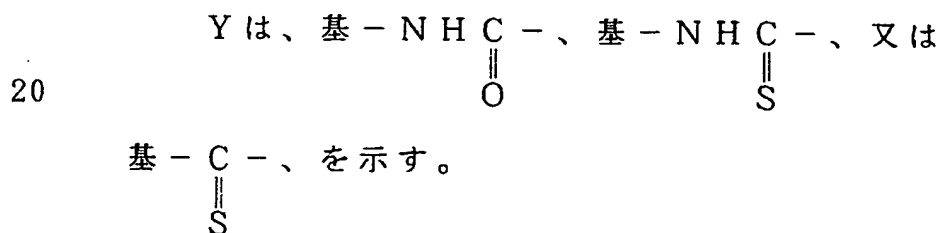
ラヒドロピラニル置換低級アルキル基；フェニル低級アルキルスルホニル基；フェニルスルホニル基；又はシクロアルキル低級アルキルスルホニル基を示す。R¹とR²は、これらが結合する窒素原子と共にピロリジニル基を形成してもよい。該ピロリジニル基上には水酸基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基又は水酸基を有することのある低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、ビペリジニルカルボニル基、及び置換基としてシクロアルキル低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基なる群より選ばれた基が1～2個置換しているものとする。

R³は、水素原子、水酸基を有することのある低級アルキル基；カルボキシ置換低級アルキル基；低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基；



有することのある低級アルキレン基を示す。nは0又は1を示す。R¹⁰及びR¹¹は、同一又は異なって、水素原子；水酸基を有することのある低級アルキル基；又は低級アルカノイル基を示す。またR¹⁰及びR¹¹は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介し又は介することなく5又は6員の飽和の複素環を形成してもよい。該複素環上には、水酸基；オキソ基；低級アルコキシ低級アルコキシ基；低級アル

- コキシ低級アルコキシ基又は水酸基を有することのある低級アルキル基；及び置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ基なる群から選ばれた基が1～3個置換していてもよい。また該複素環上には、低級アルキレンジオキシ基が置換していてもよい。）；又はピロリジン環上に置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシ基及び水酸基なる群から選ばれた基を1～3個有することのあるピロリジニル低級アルキル基を示す。
- 10 R^4 は、水素原子；シクロアルキル基；シクロアルキル低級アルキル基；フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれた基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基；フェニル基；チエニル置換低級アルキル
- 15 基；ピリジル置換低級アルキル基；イミダゾリル置換低級アルキル基；又はテトラヒドロピラニル置換低級アルキル基を示す。



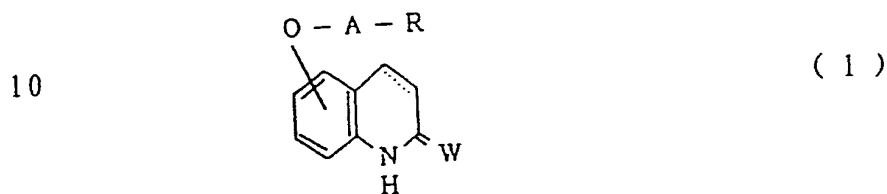
- R^5 及び R^6 は、同一又は異なって、水素原子；低級アルキル基；シクロアルキル基；シクロアルキル低級アルキル基；又はピペリジニル環上に置換基として低
- 25

級アルコキシ低級アルコキシ基又は水酸基を有すること
 のあるピペリジニル低級アルキル低級アルキル基を示
 す。〕 〕。

で表わされるカルボスチリル誘導体またはその塩を有効

5 成分として使用する血小板凝集抑制方法。

5 2 . 一般式 (1)

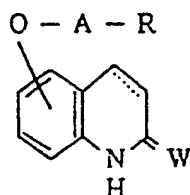


15 (式中、A および W の定義は、請求の範囲第 1 項におけ
 る A および W の定義と同じ；カルボスチリル骨格の 3 ,
 4 位の炭素原子間の結合は一重結合または二重結合を示
 す。R の定義は請求の範囲第 5 1 項における R の定義と
 同じ。)

20 で表わされるカルボスチリル誘導体またはその塩を有効
 成分として使用するホスホジエステラーゼ阻害方法。

53. 一般式(1),

5



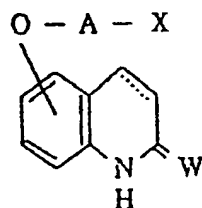
(1)

10 (式中、AおよびWの定義は、請求の範囲第1項におけるAおよびWの定義と同じ；カルボスチリル骨格の3, 4位の炭素原子間の結合は一重結合または二重結合を示す。Rの定義は請求の範囲第51項におけるRの定義と同じ。)

15 で表わされるカルボスチリル誘導体またはその塩を有効成分として使用する血小板粘着抑制方法。

54. 一般式(2),

20



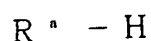
(2)

25

[式中、AおよびWの定義、ならびにカルボスチリル骨格の3, 4位の炭素原子間の結合は前記の定義に同じ。
Xはハロゲン原子、低級アルカンスルホニルオキシ基、
アリールスルホニルオキシ基またはアラルキルスルホニ

5 ルオキシ基を示す。)

で表わされる化合物(2)と、一般式(3),



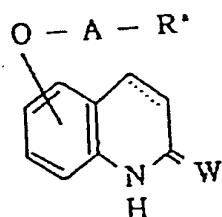
[式中R^aは基-N $\begin{array}{c} R^1 \\ \diagup \\ R^2 \end{array}$ (R¹およびR²の定義は前記

10

に同じ)を示す。]

で表わされる化合物(3)とを無溶媒または適当な溶媒
中、塩基性化合物の存在下、または非存在下で反応させ
ることによる。

15 一般式(1a),



(1a)

20

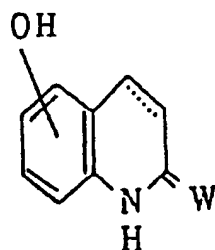
[式中、A、WおよびR^aの定義、ならびにカルボスチ
25 リル骨格の3, 4位の炭素原子間の結合は前記の定義に

同じ。]

で表わされる化合物 (1a) の製造方法。

55. 一般式 (4),

5



(4)

10

[式中、Wの定義ならびにカルボスチリル骨格の3, 4位の炭素原子間の結合は前記の定義に同じ。]

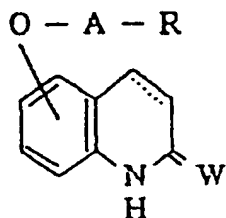
で表わされる化合物 (4) と一般式 (5),



15 [式中、X、AおよびRの定義は前記に同じ。]

で表わされる化合物 (5) とを適当な溶媒中、塩基性化合物を脱ハロゲン化水素剤として用いて反応させることにより、一般式 (1),

20



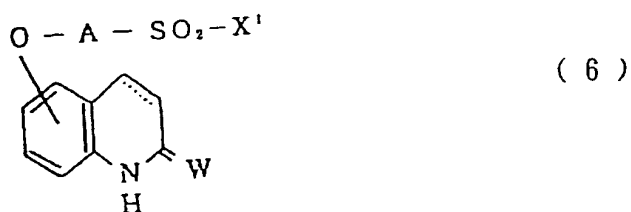
(1)

25

[式中、A、RおよびWの定義ならびにカルボスチリル骨格の3，4位の炭素原子間の結合は前記に同じ。]
で表わされる化合物(1)の製造方法。

56. 一般式(6)，

5



10

[式中、A、およびWの定義ならびにカルボスチリル骨格の3，4位の炭素原子間の結合は前記に同じ。

15 X' はハロゲン原子を示す。]

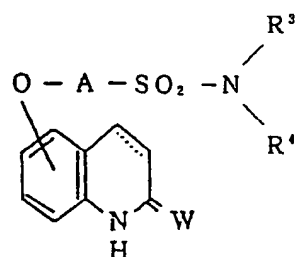
で表わされる化合物(6)と一般式(7)，



20 [式中、R³ および R⁴ は前記に同じ。]

で表わされる化合物(7)とを無溶媒または、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下、または非存在下で反応させることによる、一般式(1b)，

5



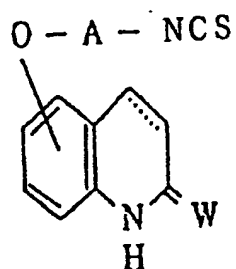
(1 b)

[式中、A、W、R³ および R⁴ の定義ならびにカルボ
 10 スチリル骨格の 3，4 位の炭素原子間の結合は、前記に
 同じ。]

で表わされる化合物 (1 b) の製造方法。

5 7. 一般式 (8) ,

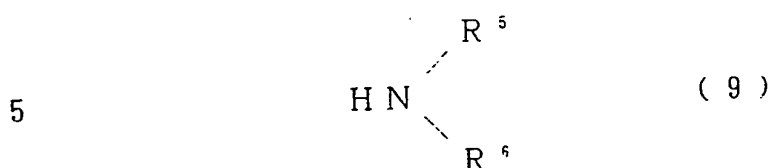
15



(8)

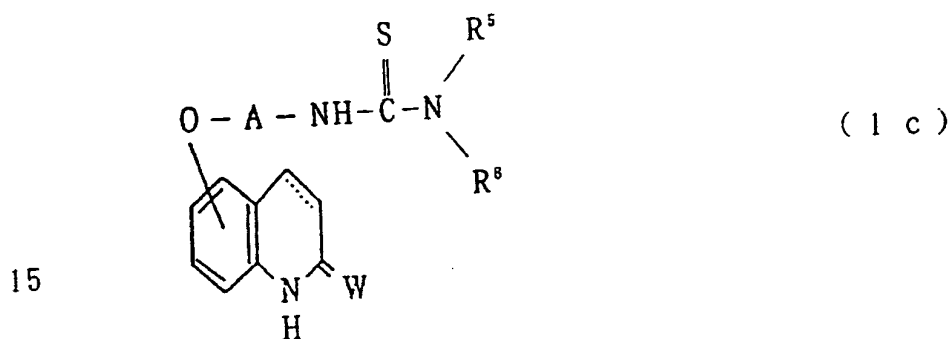
20

[式中、A、およびWの定義ならびにカルボスチリル骨格の3, 4位の炭素原子間の結合は、前記に同じ。]
で表わされる化合物(8)と、一般式(9),



[式中、R⁵ および R⁶ の定義は前記に同じ。]
で表わされる化合物(9)とを適当な溶媒中、で反応させることによる、一般式(1c),

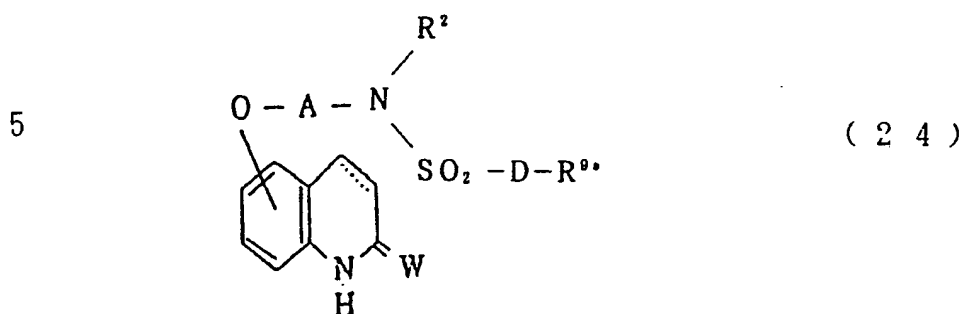
10



[式中、A、R⁵ および R⁶ の定義ならびにカルボスチリル骨格の3, 4位の炭素原子間の結合は前記に同じ。]
20

で表わされるカルボスチリル誘導体(1c)の製造方法。

5 8 . 一般式 (2 4)



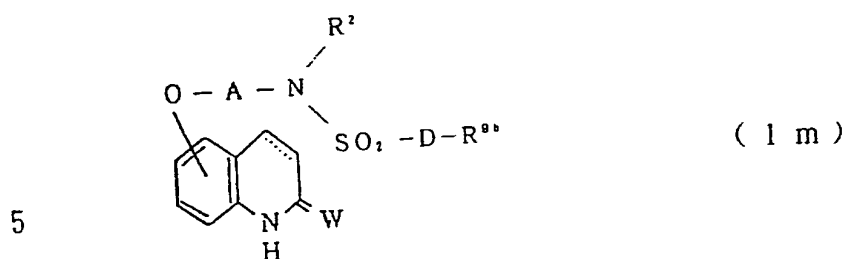
- 10 [式中、AおよびR²の定義ならびにカルボスチリル骨格の3, 4位の炭素原子間の結合は前記に同じ; Dは低級アルキレン基; R^{9a}はハロゲン原子を示す。]

で表わされる化合物(24)と、一般式(25),



- 15 [式中、R^{9b}は置換基として水酸基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基または置換基として低級アルコキシ低級アルコキシ基もしくは水酸基を有することのある低級アルキル基を有することのある窒素原子を1~3個有する5-または6-員の飽和
- 20 または不飽和の複素環残基を示す。]

で表わされる化合物(25)とを無溶媒または適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下または非存在下で反応させることによる、一般式(1m),



[式中、A、W、R²、Dの定義ならびにカルボスチリ
 10 ル骨格の3, 4位の炭素原子間の結合は、前記に同
 じ。]

で表わされるカルボスチリル誘導体(1m)の製造方法。

59. 一般式(1n),

15

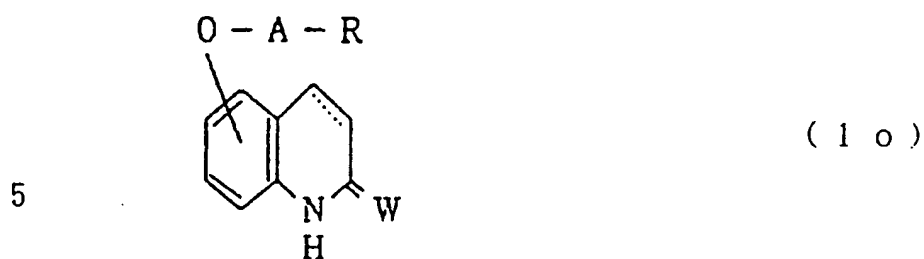


20

[式中、A、Rの定義ならびにカルボスチリル骨格の3,
 4位の炭素原子間の結合は前記に同じ。]

で表わされる化合物(1n)とP₂S₅またはローソン

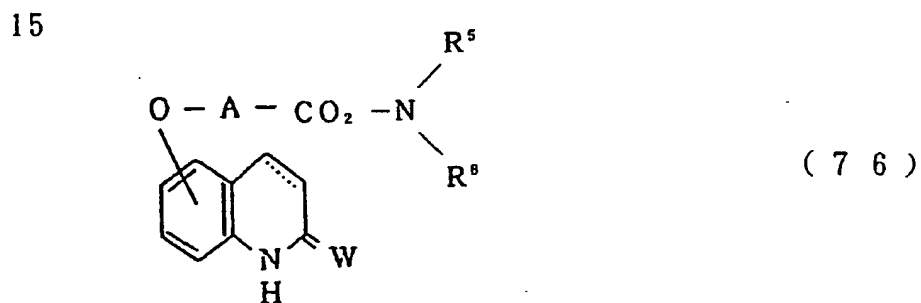
25 試薬とを反応させることによる、一般式(1o),



[式中、AおよびRの定義、ならびにカルボスチリル骨
10 格の3, 4位の炭素原子間の結合は前記に同じ。]

で表わされるカルボスチリル誘導体(10)の製造方
法。

60. 一般式(76)、

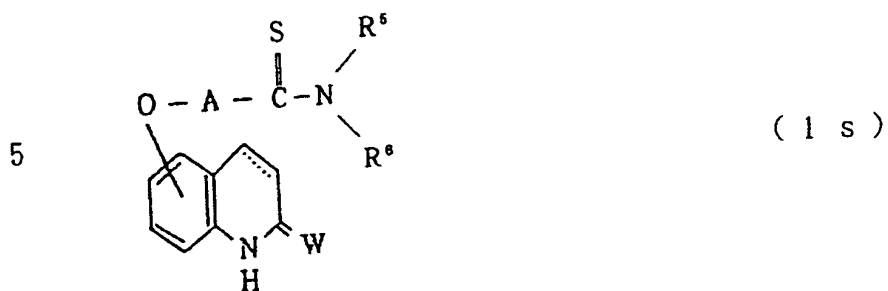


20

[式中、A、R⁵およびR⁶の定義、ならびにカルボス
チリル骨格の3, 4位の炭素原子間の結合は、前記に同
じ。]

25 で表わされる化合物(76)をP₂S₅またはローソン

試薬と反応させることによる、一般式 (1 s) ,



- 10 [式中、A、R⁵、R⁶ およびWの定義、ならびにカルボスチリル骨格の3，4位の炭素原子間の結合は前記に同じ。]
- で表わされるカルボスチリル誘導体 (1 s) の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/01041

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. ⁵ C07D215/22, 215/36, 401/12, 407/12, 409/12, 417/12, A61K31/47, 31/495, 31/535		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D215/22, 215/36, A61K31/47, 31/495, 31/535	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
Y	JP, A, 48-103589 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), December 25, 1973 (25. 12. 73), & DE, A, 2302027 & US, A, 3910924	1-26, 40-42
Y	JP, A, 49-48683 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), May 11, 1974 (11. 05. 74), & DE, A, 2302027 & US, A, 4256890	1-26, 40-42, 54
Y	JP, A, 50-151881 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), December 6, 1975 (06. 12. 75), (Family: none)	1-26, 40-42
Y	JP, A, 53-21176 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), February 27, 1978 (27. 02. 78), (Family: none)	1, 27-35, 43-46, 48-50 56
Y	JP, A, 54-5981 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), January 17, 1979 (17. 01. 79),	1, 36-39, 47-50, 54, 55
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
October 13, 1992 (13. 10. 92)		November 2, 1992 (02. 11. 92)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office		

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

	& DE, A, 2825048 & US, A, 4298739	
Y	JP, A, 54-12385 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), January 30, 1979 (30. 01. 79), & DE, A, 2825048 & US, A, 4298739	1, 36-39, 47-50, 54, 55
Y	JP, A, 54-115383 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), September 7, 1979 (07. 09. 79), & DE, A, 2825048 & US, A, 4298739	1, 36-39, 47-50, 54, 55
Y	JP, A, 54-132581 (Dr. Karl Thomae GmbH.), October 15, 1979 (15. 10. 79),	1, 27-35, 43-46, 48,

V. ☒ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☒ Claim numbers 51-53 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

A treatment method by man's physical cure.

2. ☐ Claim numbers _____ because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers _____ because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

	& DE, A, 2806721 & US, A, 4329347	50, 54-56
Y	JP, A, 54-163825 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), December 26, 1979 (26. 12. 79), (Family: none)	1, 37-39, 47, 49, 54, 55
Y	JP, A, 55-79370 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), June 14, 1980 (14. 06. 80), (Family: none)	1, 37-39, 47-50, 55
Y	JP, A, 56-122356 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.),	1, 37-39, 47-50, 55

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers , because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claim numbers , because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claim numbers , because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

	September 25, 1981 (25. 09. 81), & WO, A, 8102421 & US, A, 4435404	
Y	JP, A, 57-2274 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), January 7, 1982 (07. 01. 82), (Family: none)	1, 37-39, 47-50, 54, 55
Y	JP, A, 57-14574 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), January 25, 1982 (25. 01. 82), (Family: none)	1, 37-39, 47-50, 54, 55
Y	JP, A, 63-290821 (Otsuka Pharmaceutical	1-26, 40-42,

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers . because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claim numbers . because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claim numbers . because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

Co., Ltd.),
November 28, 1988 (28. 11. 88),
(Family: none)

54, 55

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers , because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers , because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim numbers , because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ²

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. ⁸ C07D215/22, 215/36, 401/12, 407/12, 409/12, 417/12, A61K31/47, 31/495, 31/535		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	C07D215/22, 215/36, A61K31/47, 31/495, 31/535	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
Y	JP, A, 48-103589 (大塚製薬株式会社), 25. 12月. 1973 (25. 12. 73) & DE, A, 2302027 & US, A, 3910924	1-26, 40-42
Y	JP, A, 49-48683 (大塚製薬株式会社), 11. 5月. 1974 (11. 05. 74) & DE, A, 2302027 & US, A, 4256890	1-26, 40-42, 54
Y	JP, A, 50-151881 (大塚製薬株式会社), 6. 12月. 1975 (06. 12. 75), (ファミリーなし)	1-26, 40-42, 51, 53
Y	JP, A, 53-21176 (大塚製薬株式会社), 27. 2月. 1978 (27. 02. 78), (ファミリーなし)	1, 27-35, 43- 46, 48-50, 56
Y	JP, A, 54-5981 (大塚製薬株式会社), 17. 1月. 1979 (17. 01. 79)	1, 36-39, 47- 50, 54, 55
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に関する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
13. 10. 92	92. 11. 02	
国際調査機関	権限のある職員	
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	4C 7, 0, 1, 9
	佐 野 整 博 ㊞	

第2ページから続く情報

(III欄の続き)

	& DE, A, 2825048 & US, A, 4298739	
Y	JP, A, 54-12385 (大塚製薬株式会社), 30. 1月. 1979 (30. 01. 79) & DE, A, 2825048 & US, A, 4298739	1, 36-39, 47-50, 54, 55
Y	JP, A, 54-115383 (大塚製薬株式会社), 7. 9月. 1979 (07. 09. 79) & DE, A, 2825048 & US, A, 4298739	1, 36-39, 47-50, 54, 55

V. ☒ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☒ 請求の範囲 51-53 は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。

人の身体の治療による処置方法である。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲でありかつ PCT 規則 6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を怠らなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。

Ⅲ. 関連する技術に関する文献 (第2ページからの続き)		
引用文献の 番号	引用文献名及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
Y	JP, A, 54-132581 (ドクトル・カール・トーマー・ ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング), 15. 10月. 1979 (15. 10. 79) & DE, A, 2806721 & US, A, 4329347	1, 27-35, 43-46, 48, 50, 54-56
Y	JP, A, 54-163825 (大塚製薬株式会社), 26. 12月. 1979 (26. 12. 79), (ファミリーなし)	1, 37-39, 47, 49, 54, 55
Y	JP, A, 55-79370 (大塚製薬株式会社), 14. 6月. 1980 (14. 06. 80), (ファミリーなし)	1, 37-39, 47-50, 55
Y	JP, A, 56-122356 (大塚製薬株式会社), 25. 9月. 1981 (25. 09. 81) & WO, A, 8102421 & US, A, 4435404	1, 37-39, 47-50, 55
Y	JP, A, 57-2274 (大塚製薬株式会社), 7. 1月. 1982 (07. 01. 82), (ファミリーなし)	1, 37-39, 47- 50, 54, 55
Y	JP, A, 57-14574 (大塚製薬株式会社), 25. 1月. 1982 (25. 01. 82), (ファミリーなし)	1, 37-39, 47-50, 54, 55
Y	JP, A, 63-290821 (大塚製薬株式会社), 28. 11月. 1988 (28. 11. 88), (ファミリーなし)	1-26, 40-42, 54, 55

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)